

» Retningslinje om udredning for trombofili

Udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases arbejdsgruppe for trombofili



Arbejdsgruppens kommissorium er givet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) i 2011 og omfatter udarbejdelse af en evidensbaseret retningslinje om udredning for trombofili. Der skal lægges særlig vægt på rationale for og udvælgelse af patienter til diagnostik, tromboseprofylakse og behandling.

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Arbejdsgruppens medlemmer | 4 |
| Anvendte forkortelser | 4 |
| 1. Indledning | 5 |
| a. Kommissorium | 5 |
| b. Arbejdsgruppens sammensætning | 5 |
| c. Litteratur | 5 |
| d. Dokumentationsniveauer for anbefalinger | 5 |
| 2. Resume | 7 |
| a. Hvad er trombofili? | 7 |
| b. Hvorfor udrede for trombofili? | 7 |
| c. Hvem bør udredes for trombofili? | 7 |
| d. Tromboseprofylakse og behandling af patienter med trombofili | 7 |
| e. Obstetriske komplikationer | 7 |
| f. Trombofiliudredning af børn | 8 |
| g. Trombofiliudredning ved arteriel trombose | 8 |
| 3. Epidemiologi og patofysiologi..... | 9 |
| a. Normal hæmostase | 9 |
| b. Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli..... | 9 |
| c. Definition af trombofili..... | 9 |
| d. Genetiske risikofaktorer | 9 |
| e. Erhvervede risikofaktorer..... | 9 |
| f. Anti-fosfolipid syndrom | 10 |
| g. Risikoinddeling..... | 10 |
| 4. Udredningsprogram og laboratoriediagnostik..... | 12 |
| a. Valg af trombofili-udredningsprogram..... | 12 |
| b. Anti-fosfolipid syndrom | 12 |
| c. Screening for hyperhomocysteinæmi..... | 12 |
| d. Hvornår udføres udredningsprogrammet? | 13 |
| e. Fortolkning af resultaterne | 14 |
| 5. Udredning og risikovurdering | 16 |
| a. Hvem bør udredes? | 18 |
| b. Udredning | 18 |

| | |
|--|-----------|
| c. Undersøgelse af raske familiemedlemmer..... | 18 |
| d. Undersøgelse af anti-fosfolipid syndrom..... | 19 |
| e. Undersøgelse af patienter med arteriel trombose..... | 20 |
| f. Anamnese og den kliniske undersøgelse | 20 |
| 6. Forebyggelse og behandling..... | 22 |
| a. Behandling generelt..... | 22 |
| b. Tromboseprofylakse og behandling af højrisiko-patienter..... | 22 |
| c. Tromboseprofylakse og behandling af gravide..... | 23 |
| d. Tromboseprofylakse ved kirurgi | 27 |
| e. Overekstremitets DVT | 28 |
| f. Cerebral sinus trombose | 28 |
| g. Trombose i vena centralis retinae..... | 29 |
| h. Intra-abdominal venetrombose..... | 30 |
| i. Antitrombin-mangel..... | 30 |
| j. Protein C-mangel..... | 31 |
| 7. Særlige problemstillinger | 31 |
| a. Hormonale kontrceptiva (p-piller) | 31 |
| b. Trombofiliudredning af børn | 32 |
| 8. Rådgivning | 34 |
| a. Rådgivning i specialcenter..... | 34 |
| b. Familieudredning..... | 34 |
| 9. Arbejdsgruppens overordnede anbefalinger (med evidensniveauer) | 35 |
| a. Udredning og risikovurdering..... | 35 |
| b. Behandling og profylakse af patienter med trombofili | 36 |
| c. Udredning ved graviditet og hormonbehandling..... | 36 |
| d. Antitrombotisk behandling af gravide med trombofili..... | 36 |
| e. Børn | 37 |
| f. Arteriel trombose..... | 37 |
| Referencer | 39 |

Arbejdsgruppens medlemmer

| | |
|---------------------|---|
| Region Nord: | Overlæge, ph.d. Torben Bjerregaard Larsen (formand) |
| Region Midt: | Overlæge, dr.med. Steen Elkjær Husted |
| Region Syddanmark: | Overlæge, ph.d. Mads Nybo |
| Region Sjælland: | Overlæge Maja Jørgensen |
| Region Hovedstaden: | Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen |

Anvendte forkortelser

| | |
|------|---|
| APTT | Aktiveret partiel tromboplastintid |
| ASA | Acetylsalicylsyre |
| DVT | Dyb venetrombose |
| DSTH | Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase |
| INR | International normalized ratio |
| LE | Lungeemboli |
| LMWH | Lavmolekylært heparin |
| RCT | Randomiseret klinisk studie |
| RR | Relativ risiko |
| TF | Tissue factor |
| TP | Tromboseprofylakse |
| UFH | Ufraktioneret heparin |
| VKA | Vitamin K-antagonist |
| VTE | Venøs tromboemboli |

1. Indledning

a. Kommissorium

Arbejdsgruppens kommissorium er givet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) i 2011 og omfatter udarbejdelse af en evidens-baseret retningslinje om udredning for trombofili. Der skal lægges særlig vægt på rationale for og udvælgelse af patienter til diagnostik, trombose-profylakse og behandling.

b. Arbejdsgruppens sammensætning

Arbejdsgruppen er sammensat således, at der indgår 1 specialist fra hver af de 5 regioner. Torben Bjerregaard Larsen (formand) er udpeget af DSTH's bestyrelse.

c. Litteratur

Arbejdsgruppen har taget udgangspunkt i en britisk MTV om trombofili (1), samt en guideline fra British Society for Haematology 2010 (2) og vurderet disse i en dansk kontekst.

Endvidere danner "DSTH's dokument om venøs trombofili (2005)" baggrund for anbefalinger om udredningsprogrammer, og gruppen har herudover inddraget den nyeste videnskabelige litteratur og de nyeste behandlingsvejledninger på området på baggrund af søgninger i PubMed.

Det færdige dokument har efterfølgende været i en høringsfase og har været forelagt følgende videnskabelige selskaber: Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Apopleksi, og Dansk Hæmatologisk Selskab.

d. Dokumentationsniveauer for anbefalinger

Retningslinjerne for profylaktisk eller terapeutisk antitrombotisk behandling må i videst mulig omfang bygge på et sikkert videnskabeligt grundlag med dokumentation af effekt og bivirkninger. I forbindelse med dette udtrykkes eksempelvis en ge-

vinst/risiko ratio ved en given behandling (angivet ved et tal) samt det videnskabelige evidensniveau for denne ratio (angivet ved et bogstav) (tabel 1.1).

Arbejdsgruppens generelle anbefalinger bygger på samme graduering af dokumentationsniveauer, som er anvendt af American College of Chest Physicians (ACCP) i deres omfattende rapport vedrørende antitrombotisk og trombolytisk terapi, som også omhandler cancer-associeret trombose og generel anvendelse af tromboseprofylakse (3).

Den underliggende videnskabelige evidens har arbejdsgruppen søgt via en omfattende systematisk litteratursøgning. Resultaterne af litteraturgennemgangen er efterfølgende fremlagt i arbejdsgruppen, hvor resultaterne er diskuteret og anbefalingerne udarbejdet. Dokumentationsniveauer giver grundlag for en generel klinisk holdning til antitrombotisk behandling, men på grund af de kliniske problemstillinger og indikationers mangfoldighed er der ikke solid evidens for alle anvendelsesområder. I visse situationer må et pragmatisk valg foretages ud fra et lægefagligt skøn i forhold til behandlingen af den enkelte, men under hensyntagen til den enkelte patients præference.



Den underliggende videnskabelige evidens har arbejdsgruppen søgt via en omfattende systematisk litteratursøgning ...

... fortsat fra side 5

» **Tabel 1.1: Dokumentationsniveauer for anbefalinger**

| Grad af rekommandation | Gevinst/risiko ratio | Metodologisk styrke | Klinisk konsekvens |
|------------------------|----------------------|---|---|
| 1A | Sikker høj ratio | Randomiserede kliniske studier uden begrænsninger | Stærk anbefaling til de fleste patienter i de fleste kliniske situationer |
| 1B | Sikker høj ratio | Randomiserede kliniske studier med vigtige begrænsninger (inkonsistente resultater) | Stærk anbefaling til mange patienter |
| 1C | Sikker høj ratio | Observationsstudier | Moderat stærk anbefaling |
| 2A | Usikker ratio | Randomiserede kliniske studier uden vigtige begrænsninger | Moderat stærk anbefaling: individuel fortolkning |
| 2B | Usikker ratio | Klinisk studie med inkonsistens | Svag anbefaling |
| 2C | Usikker ratio | Observationsstudier | Meget svag anbefaling |
| EV | Meget usikker | Ekspertvurdering | Meget svag anbefaling |



Dokumentationsniveauer giver grundlag for en generel klinisk holdning til antitrombotisk behandling, men på grund af de kliniske problemstillinger og indikationers mangfoldighed er der ikke solid evidens for alle anvendelsesområder ...

2. Resume

a. Hvad er trombofili?

Betegnelsen trombofili anvendes i denne rapport for tilstande, der vedrører den hæmostatiske balance, som øger tendensen til venøs tromboemboli (VTE). Tendensen kan skyldes genetiske eller erhvervede årsager, sidstnævnte primært i relation til anti-fosfolipid syndrom.

Arteriel trombofili berøres ganske kort i denne rapport, idet der ofte stilles spørgsmål til udredning af patienter, der udvikler arteriel trombose i en ung alder.

b. Hvorfor udrede for trombofili?

Udredning for trombofili bør som udgangspunkt have en terapeutisk konsekvens, fx med hensyn til om en patient skal have en særlig profylaktisk eller længerevarende AK-behandling, eller om der evt. er behov for familieudredning.

c. Hvem bør udredes for trombofili?

Beslutning om at foretage trombofiliudredning bør altid ske i samråd mellem behandler og patient, og der bør altid indhentes informeret samtykke. Undersøgelse for trombofili kan, hos udvalgte patienter (se senere), give en indikation af risikoen for recidiv efter endt antikoagulations (AK) behandling, for eksempel dem, der udvikler VTE i en tidlig alder (< 50 år), og hvor der er ophobning af VTE i en familie (mere end to symptomatiske 1. generations slægtninge).

Påvisning af erhvervet trombofili, i form af anti-fosfolipid syndrom, hos patienter med 1. gangs VTE, kan føre til overvejelser om længerevarende eller permanent AK-behandling til niveau INR 2,0-3,0, eller til niveau > 3,0 for de, der udvikler recidiv under AK-behandling. For patienter med VTE eller apopleksi og en enkelt positiv test for fosfolipid-antistoffer anbefaler vi yderligere undersøgelser for at afgøre, om der er tale om et permanent antistof. Hvis antistoffet ikke kan påvises ved en test minimum 12 uger senere, anbefales

samme behandling som til andre tromboetilfælde. Undersøgelse for trombofili bør ikke finde sted hos uselekterede patienter med VTE.

d. Tromboseprofylakse og behandling af patienter med trombofili

I princippet adskiller tromboseprofylakse og behandling af patienter med trombofili sig ikke fra anbefalinger omkring behandling af venøse og arterielle tromboser i øvrigt.

Det kan dog være hensigtsmæssigt at have kendskab til patienter med svær trombofili (anti-trombinmangel, homozygot protrombin mutation, homozygot faktor V Leiden mutation, kombineret trombofili eller anti-fosfolipid syndrom), idet disse patienter sandsynligvis er i særlig høj risiko for trombose ved sub-terapeutiske INR-niveauer. Hos disse patienter kan man overveje supplerende behandling med lavkolekylært heparin (LMWH), indtil behandlingen er i terapeutisk niveau.

e. Obstetriske komplikationer

Gentagne spontane aborter bør ikke automatisk føre til udredning for arvelig trombofili. Acetylsalicylsyre (ASA) og LMWH samt acetylsalicylsyre alene er beskrevet i et Cochrane-review baseret på to klinisk randomiserede undersøgelser hos kvinder med uforklarlige gentagne aborter og har vist, at hverken kombinationsbehandling eller ASA alene havde nogen effekt sammenlignet med placebo. I dette studie var kvinder med anti-fosfolipid syndrom ekskluderet. I de to ovennævnte studier var prævalensen af almindeligt forekommende trombofili (FV Leiden og FII 20101A) i øvrigt den samme som i baggrundsbefolkningen.

Kombineret behandling med ufraktioneret heparin (UFH) og ASA ser ud til at kunne halvere antallet af gentagne spontane aborter hos kvinder med et fosfolipid antistof. Potentielle forskelle mellem UFH og LMWH kan kun bestemmes i større klinisk randomiserede studier, men det er arbejds-

... fortsat fra side 7

gruppens vurdering, at man umiddelbart kan anvende et af de tilgængelige LMWH, der er på markedet i Danmark.

f. Trombofiliudredning af børn

Børn er omhandlet af særlige etiske regler og skal altid henvises til et specialcenter til vurdering af indikation for trombofiliudredning. Testresultaterne af en trombofiliudredning kan påvirke behandlingen af børn med fulminant purpura, ligesom det kan påvirke overvejelser om p-pille behandling og evt. senere risiko for VTE i forbindelse med graviditet. Beslutningen om trombofiliudredning af børn bør være baseret på, hvorvidt testresultater vil kunne påvirke behandlingen, eller hvor der fra behandler og patient eksisterer et stærkt ønske om kendskab til en evt. øget risiko.

g. Trombofiliudredning ved arteriel trombose

Test for trombofili er almindeligvis ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose. Trombofili bidrager forholdsvist lidt ud over allerede etablerede kliniske risikofaktorer, så som rygning, hypertension, forhøjede plasmalipider og diabetes. Udredning for tilstedeværelse af anti-fosfolipid syndrom kan dog overvejes i de situationer, hvor der ikke er andre oplagte forklaringer jf. disse kliniske risikofaktorer.



Børn er omhandlet af særlige etiske regler og skal altid henvises til et specialcenter til vurdering af indikation for trombofiliudredning ...

3. Epidemiologi og patofysiologi

a. Normal hæmostase

Koagulationssystemet består af en række pro- og antikoagulerende proteiner, der dels har til formål at sikre hæmostase, dels at sikre et normalt kredsløb i organismen. Udover blodets koagulations-evne påvirkes mulig trombedannelse i et kar også af forandringer i selve karvæggen og af blodgennemstrømningen i karret (Virchow's triade). Hos patienter med trombofili er balancen samlet set forrykket mod en øget tendens til venøs trombose.

b. Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli

Venøs tromboemboli (VTE) er en hyppig sygdom. I Danmark anslås hyppigheden per år til gennemsnitligt 1,5 per 1000, spændende fra 1 per 100.000 hos yngre til 1 per 100 hos den ældste del af befolkningen (Kilde: www.medinfo.dk/sks).

VTE er en multifaktoriel lidelse. Risikoen for udvikling af sygdommen stiger betydeligt med antallet af kliniske og biokemiske risikofaktorer.

Det kliniske spektrum for VTE er meget bredt og spænder fra nærmest asymptomatisk dyb venetrombose (DVT) til lungeemboli (LE) med pludselig uventet død. Den optimale risikostratificering og behandling af venøs tromboembolisk sygdom tager udgangspunkt i:

- At reducere antallet af dødsfald forårsaget af lungeemboli.
- At reducere udviklingen af posttrombotisk syndrom.
- At reducere antallet af recidiv tromboser.
- At reducere risikoen for pulmonal hypertension.

Udvikling af venøse og arterielle tromboser tilskrives forskellig ætiologi og patogenese. Hovedårsagerne hertil er formentlig forskelle i flowforhold samt markante forskelle i de to typer af karvægens prokoagulerende og antikoagulerende egenskaber, samt det forhold at arteriel trombose i højere grad er bestemt af faktorer, der er påvirket af livsstil (kost, rygning, alkohol og motion).

c. Definition af trombofili

Betegnelsen trombofili anvendes i denne rapport for tilstande, der vedrører den hæmostatiske balance og som øger tendensen til VTE.

Trombofili kan skyldes genetiske eller erhvervede faktorer, men ud fra et behandlingsmæssigt synspunkt vil det naturligt at beskrive trombofili som en tilstand forbundet med en række risikofaktorer, der kan inddeles i reversible (forbigående eller udløsende) eller permanente faktorer (tabel 3.1). Erhvervet trombofili er dog i denne rapport primært beskrevet ved anti-fosfolipid syndrom.

Da arteriel trombofili i det væsentligste skyldes ovennævnte kliniske risikofaktorer, og da behandlingen primært følger gældende standarder for arteriel trombose, vil trombofili og arteriel trombose ikke blive berørt i væsentligt omfang. Undtaget herfra er patienter med anti-fosfolipid syndrom. Se kapitel 4.

d. Genetiske risikofaktorer

I dag kender man flere genetiske risikofaktorer for venøs tromboemboli. Det drejer sig primært om mutationer, som medfører kvantitative og/eller kvalitative ændringer i de fysiologiske koagulationsinhibitorer: antitrombin, protein C og protein S. Herudover er der fundet ændringer i gener, der koder for koagulationsfaktorerne V Arg506Gln-mutationen eller FV Leiden (hyppighed 7% i befolkningen) og FII G20210A (hyppighed 2% i befolkningen). Se tabel 3.2.

e. Erhvervede risikofaktorer

Ved erhvervet trombofili forstås i dette dokument primært anti-fosfolipid syndrom. Derimod medregnes ikke generelle medicinske og erhvervede (ofte forbigående) tilstande, der øger risikoen for VTE. Det drejer sig først og fremmest om forhøjelse af koagulationsfaktorerne faktor VIII, IX og XI, samt uspecifikke nedsættelser i naturlige antikoagulerende proteiner i relation til graviditet, brug af

... fortsat fra side 9

kvindeligt kønshormon, inflammation og infektion (kronisk og akut).

Problemer omkring graviditet og brug af østrogenholdige hormonpræparater kræver dog særlig omtale, da spørgsmål ofte forekommer i den kliniske hverdag. Udvikling af trombose hos gravide og under brug af østrogenholdige præparater indikerer, at kvinderne har en øget risiko for at have biokemisk trombosedisponerende defekt. Disse forhold er uddybet i kapitel 5, 6 og 7.

Anti-fosfolipid syndrom omtales særskilt herunder.

f. Anti-fosfolipid syndrom

Anti-fosfolipid syndrom er en autoimmunt betinget trombosetendens. Anti-fosfolipid syndrom inddeles i primært og sekundært anti-fosfolipid syndrom. Primært anti-fosfolipid syndrom defineres ved samtidig forekomst af fosfolipid antistoffer og vene- eller arteriel trombose, eller ved graviditetsrelaterede komplikationer (eksempelvis 3 eller flere spontane aborter, evt. andre graviditetskomplikationer) [4]. Sekundært anti-fosfolipid syndrom ses eksempelvis hos systemisk lupus erythematosus patienter. β 2-glykoprotein I antistoffer og lupus antikoagulans er mere specifikke for autoimmun trombosetendens end fund af andre anti-cardiolipin antistoffer (β 2 glykoprotein I er bundet direkte til cardiolipin) [4].

Som kriterium for diagnosen anti-fosfolipid syndrom fordres ved både primært og sekundært anti-fosfolipid syndrom, positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum [4].

Når der eksisterer kliniske manifestationer som beskrevet herover og vedvarende forekomst af fosfolipid antistoffer i blodet (lupus antikoagulans og/eller β 2-glycoprotein antistoffer) opfattes det som sandsynligt anti-fosfolipid syndrom. Der er imidlertid stor forskel i trombogenicitet af forskellige af disse antistoffer, der varierer fra betyd-

ningsløse til meget trombogene, og reelt er det ikke muligt at vurdere, hvor trombogene antistofferne er i de enkelte tilfælde. Tromboserisikoen stiger dog generelt med stigende titer, og når der er forhøjelse af flere antistoffer samtidigt. Det kan dog være en vanskelig opgave at vurdere risiko og prognose [4].

g. Risikoinddeling

Risikofaktorer kan identificeres hos mere end 80% af patienter med VTE. Desuden optræder der ofte mere end en faktor hos den enkelte patient. Således påvistes i et Hollandsk studie, at der i 50% af VTE tilfældene kunne påvises mindst en erhvervet risikofaktor (fx kirurgi, længerevarende sengeleje, graviditet, p-piller). Nogle patienter havde mere end én form for arvet trombofili eller mere end én form for erhvervet trombofili, og disse synes at have endnu større risiko for blodpropper [5]. For en graderet risikoinddeling af trombofili henvises til kapitel 9.

I en britisk VTE befolkningsundersøgelse [6] påvises, at 56% af patienterne havde tre eller flere af følgende seks risikofaktorer på tidspunktet for VTE tilfældet:

- Mere end 48 timers immobilitet i den foregående måned (45%)
- Hospitalsindlæggelse indenfor de seneste tre måneder (39%)
- Kirurgi indenfor de seneste tre måneder (34%)
- Malign sygdom indenfor de seneste tre måneder (34%)
- Infektion indenfor de seneste tre måneder (34%)
- VTE opstået under aktuel indlæggelse (26%)

» **Tabel 3.1: Komplementære kliniske risikofaktorer**

| Reversible risikofaktorer | Permanente risikofaktorer |
|----------------------------|---|
| Traume | Genetiske risikofaktorer |
| Kirurgi | Tidligere VTE |
| Graviditet | Hjerteinsufficiens (NYHA III eller IV) |
| Cancer (kurabel) | Autoimmune sygdomme |
| Immobilisation i gips | Nefrotisk syndrom |
| Immobilisation (> 3 dage) | Myeloproliferativ sygdom |
| Lange flyrejser | Paroxysmal nocturn hæmoglobinuri |
| P-piller | Pulmonal hypertension |
| Fedme (BMI > 35) | Hemiplegi, paraplegi, eller senfølger efter apopleksi |
| Hormon substitutionsterapi | Inflammatorisk tarmsygdom |
| Akut infektøs sygdom | Venøs insufficiens |
| | Kronisk immobilitet |
| | Cancer (metastaserende) |

» **Tabel 3.2: Genetiske risikofaktorer ved primær venøs tromboemboli**

| Genetisk ændring | Hyppeghed ved VTE | Hyppeghed i DK | Relativ risiko |
|--------------------|-------------------|----------------|-----------------------------|
| Antitrombin-mangel | 1% | Ukendt | 25-40 |
| Protein C-mangel | 3% | Ukendt | 10-15 |
| Protein S-mangel | 2% | Ukendt | 10-15 |
| FV Leiden | 25% | 7% | 3-4 (13 for homozygote) |
| FII G20210A | 3-4% | 2% | 2-3 (ukendt for homozygoti) |
| Non-O blodtype | 75% | 60% | 2-3 |

Reference: [2].

4. Udredningsprogram og laboratoriediagnostik

Der findes ingen klar konsensus omkring, hvad et udredningsprogram bør indeholde, bortset fra udredning for anti-fosfolipid syndrom [4]. Nedenstående anbefalinger bygger således primært på arbejdsgruppens egne erfaringer og den britiske guideline [2].

a. Valg af trombofili-udredningsprogram

Nedenstående liste er en oversigt over de almindeligst anvendte biokemiske analyser ved udredning af patienter for venøs trombofili:

Hæmatologi:

- B – Hæmoglobin
- B – Leukocytter + type
- B – Trombocytter
- B – Hæmatokrit

Akut-fase proteiner:

- P – CRP; massek.
- P – Fibrinogen; massek.
- P – Koagulationsfaktor VIII (enz.)

Hæmostase:

- P – Koagulation, overflade-induceret (APTT)
- P – Koagulation, vævsfaktor-induceret (KFNT/INR)
- P – Antitrombin; arb.stofk. (enzymatisk metode; faktor Xa- og/eller IIa-metode)
- P – Protein C (aktiveret) resistens; rel.tid (med/uden faktor V)
- P – Protein C (arb.stofk.)
- P – Protein S (frit); arb.stofk.
- Pt – FV Leiden (genotype)
- Pt – FII G20210A (genotype)

Fosfolipid antistoffer:

- S – Antistoffer mod β 2-glycoprotein-I (IgG og IgM)
- P – Cardiolipin-antistof (IgG og IgM)
- P – Lupus antikoagulans

Evt. supplerende undersøgelser:

- P – Koagellyse; tid (efter venestase)
- P – Plasminogenaktivatorinhibitor-1; arb.enh./I
- P – Plasminogenaktivator, vævstype; stofk. (imm.)

Evt. udvidet diagnostik med henblik på at udelukke andre sygdomme: hæmokromatose, hæmoglobinopatii, trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), dysfibrinogenæmi etc..

Anæmi, leukopeni og trombocytopeni findes ofte ved paroxystisk nocturn hæmoglobinuri (PNH). PNH er en meget sjælden hæmatologisk lidelse karakteriseret ved kronisk intravaskulær hæmolyse og en unik konstellation af trombotiske komplikationer. Disse forekommer næsten udelukkende i mavens venøse cirkulation, herunder mesenterial, lever-, portal, milt og nyre vener, samt i den cerebrale venøse cirkulation.

b. Anti-fosfolipid syndrom

Fosfolipid antistoffer er en heterogen gruppe af antistoffer rettet mod forskellige fosfolipid-bindende proteiner. En væsentlig del, og måske de vigtigste, er rettet mod β 2-glykoprotein, men der findes også antistoffer rettet mod andre proteiner relateret til hæmostasen.

Fosfolipid antistoffer kan påvises som:

- Lupus antikoagulans med koagulationsmetoder.
- Cardiolipin-/ β 2-glykoprotein-antistoffer med specifik påvisning, fx ELISA.

c. Screening for hyperhomocysteinæmi

Der eksisterer ingen data, der støtter en ændring i varighed eller type af behandling til en VTE patient med forhøjet homocystein. Hyperhomocysteinæmi kan være en markør for trombotisk sygdom snarere end en årsag [7].

Resultaterne af en række klinisk randomiserede, placebo-kontrollerede forsøg med tilskud af folinsyre, pyridoxin, og vitamin B12 tyder på, at en sådan behandling ikke reducerer recidiv af VTE. Desuden tyder resultater fra Leiden MEGA undersøgelsen på, at tilstedeværelsen af den såkaldte T-variant (677C -> T) i MTHFR (metylen-tetrahy-

drofolate reductase) genet ikke er forbundet med en øget risiko for VTE (OR 0,99, 95% CI 0,91-1,08) (8).

Ifølge disse resultater er der således ingen klinisk begrundelse for måling af plasma-homocystein eller genetisk undersøgelse af MTHFR-varianterne, selv om sidstnævnte fører til en stigning i plasma homocystein. Da homocystein er en risikofaktor, kan en måling muligvis bidrage til en samlet risikovurdering.

Anbefalinger for inklusion af homocystein i trombofili undersøgelsen:

- » Der eksisterer ingen data, der kan begrunde måling af plasma homocystein eller genetisk undersøgelse af MTHFR-varianterne, og fundene har ingen behandlingsmæssig konsekvens (1B). Kan dog i nogle tilfælde bidrage til en samlet risikovurdering.

d. Hvornår udføres udredningsprogrammet?

Der findes ingen konsensus omkring, hvad der er det korrekte tidspunkt at udføre et udredningsprogram på. Nedenstående anbefalinger bygger således primært på arbejdsgruppens egne erfaringer.

Tidspunktet for udredning afhænger i høj grad af lokale forhold og traditioner. Endvidere afhænger det af en konkret klinisk vurdering af den enkelte patient (familieanamnese, debut for trombose, fravær af oplagte identificerbare risikofaktorer etc.). Flere udredningsmodeller kan anvendes.

Et ideelt tidspunkt for udredning og risikostratificering af patienten kunne være situationen under det akutte forløb, dvs. inden patienten sættes i peroral AK-behandling. Fordelen er en hurtigere afklaring med hensyn til nogle af de meget hyppige risikofaktorer. Imod denne strategi taler, at man ikke har et fuldt behandlingsforløb at forholde sig til. Herudover kan der opstå fortolkningsproblemer, idet flere hæmostaseproteiner kan være påvirkede af den akutte tilstand (9), og det

forhold at behandling med heparin kan medføre op til 30% reduktion i plasma-antitrombin koncentrationen over flere dage. Der er således risiko for, at patienter fejlagtigt bliver diagnosticeret med en mangeltilstand i den akutte fase af VTE, men alle med resultater under eller i den nederste del af normalområdet skal testes igen efter ophør af AK-behandling. Denne udredning bør først finde sted minimum tre måneder efter det aktuelle tromboemboliske tilfælde og mindst to uger efter ophør af AK-behandling (10;11).

En anden mulighed er at undersøge patienten under stabil AK-behandling 4-8 uger efter symptomdebut. Her opstår det problem, at protein C og S er vitamin K-afhængige proteiner og dermed nedsatte under AK-behandling med warfarin, og den diagnostiske værdi af lupus antikoagulans undersøgelserne forringes. En lav koncentration eller aktivitet af protein C eller S skal bekræftes ved gentagne målinger efter afsluttet AK-behandling. Derimod påvirkes antitrombin-målingen normalt ikke. Genetisk test for FV Leiden og FII G20210A kan uden problemer gennemføres under AK-behandling, ligesom serologiske undersøgelser for fosfolipid antistoffer heller ikke påvirkes. Under stabil AK-behandling kan udredning for protein C eller protein S-mangel finde sted, efter at warfarin behandlingen har været afbrudt i to uger under dække af subkutant LMWH i terapeutiske doser.

Fra et laboratoriemæssigt synspunkt vil den optimale situation for udredning være det tidspunkt, hvor patienten atter er i sin habitual-tilstand, dvs. 2-4 uger efter ophør af den planlagte AK-behandling. Fordelen her er, at man har et fuldstændigt behandlingsforløb at forholde sig til, mens ulempen er den mere langsomme proces, hvilket kan komplicere den kliniske beslutningsproces. Dette gælder især for patienter, der skønnes at være i særlig øget risiko for recidiv.

Valg af tidspunkt for udredning afhænger således både af praktiske lokale forhold, og hensynet til den specifikke kliniske situation. Forhold omkring

... fortsat fra side 13

påvirkninger af udredningsprogrammet i relation til tid er vist i tabel 4.1. Hvis man ønsker at graduere behovet for trombofili udredning, kan man anvende nedenstående risikograduering som vejledning i, om man har svær eller let trombofili [12;13].

e. Fortolkning af resultaterne

Risikoinddeling

Vurderingen af trombofiliscreening skal altid indgå i en samlet vurdering af patienten sammen med den aktuelle sygehistorie, forekomst af posttrombotiske sequelae, vedvarende forhøjet D-dimer, familieanamnesen, tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for trombose, og risikoen for recidiv (se tabel 5.1).

Normale fund:

Normale biokemiske fund udelukker kendte årsager til trombofili. Ved den samlede risikovurdering af patientens risikofaktorer, vil man vurdere om der er tale om modificerbare faktorer, hvor man specifikt kan rette indsatsen mod disse.

Abnorme fund:

Abnorme fund kan tolkes ud fra en inddeling i risiko (herunder):

Relativ lav risiko for venøs tromboembolisme (OR 1,5-4):

- FII G20210A (heterozygot)
- FV Leiden (heterozygot)
- Fosfolipid antistoffer (sædvanligvis kun moderat forhøjede titre)

Intermediær risiko for venøs tromboembolisme (OR 5-15):

- Antitrombin-mangel (nedsat heparinbinding)
- Protein C-mangel
- Protein S-mangel
- Fosfolipid antistoffer (ofte svært forhøjede titre)
- FII G20210A (homozygot)
- FV Leiden mutation (homozygot)

- Kombinationer af faktorer, der tilhører gruppen af relativt lav risiko

Høj risiko for venøs tromboembolisme (OR > 15):

- Antitrombin-mangel (serpindefekt med fuldstændig tab af funktion)
- Protein C-mangel med yderst lav restmængde
- Protein S-mangel med svært nedsat restmængde
- Sværere kliniske former af anti-fosfolipid syndrom med recidiver trods adækvat behandling
- Alle kombinationer af faktorer, der tilhører gruppen med intermediær risiko.

Hæmatologiske afvigelser:

- » Stigninger i hæmatokrit- eller trombocytaltal, især hos patienter med splenomegali, bør føre til overvejelse af en af de myeloproliferative sygdomme (fx polycytæmia vera eller essentiel trombocytæmi) [14]. Disse lidelser prædisponerer patienterne til venøse og arterielle tromboser.
- » Sekundær polycytæmia eller sekundær (reaktiv) trombocytose kan give et fingerpeg om en underliggende okkult neoplasi, der kan være en disponerende faktor til trombose.
- » Udvikling af trombose og trombocytopeni samtidig med heparinbehandling bør altid give mistanke om heparin-induceret trombocytopeni (HIT). HIT kan i sig selv være en risikofaktor for trombose og kræver seponering af heparin og behandling med et alternativt antikoagulans, der ikke tilhører heparin gruppen.

» **Tabel 4.1: Påvirkninger af udredningsprogrammet i relation til tid og antikoagulant behandling (modificeret fra [12])**

| Trombofili | Forstyrrende faktorer | | |
|---|--|--|-------------------------------|
| | Akut trombose | Heparin Terapi | AK-behandling |
| Antitrombin (mangel) | Kan være nedsat* | Nedsat | UÆNDRET; sjældent øget |
| Anti-fosfolipid antistoffer | UÆNDRET | UÆNDRET | UÆNDRET |
| FV Leiden | UÆNDRET | UÆNDRET | UÆNDRET |
| Factor VIII konc. | Akut fase reaktant. Øget under inflammation. | | |
| Lupus antikoagulans | UÆNDRET | Kan ikke måles korrekt (falsk positiv) | Vanskelig at måle |
| Protein C (mangel) | Kan være nedsat* | UÆNDRET | Vanskelig at måle (nedsat)* * |
| Protein S (mangel) | Kan være nedsat* | UÆNDRET | Vanskelig at måle (nedsat)* * |
| FII G20210A | UÆNDRET | UÆNDRET | UÆNDRET |
| Erhvervet antitrombin mangel Neonatal perioden, graviditet, lever sygdom, DIC, nefrotisk syndrom, større kirurgi, akut trombose, behandling med L-asparaginase, hepariner eller østrogener. | | | |
| Erhvervet Protein C mangel Neonatal perioden, lever sygdom, DIC, kemoterapi (CMF), inflammation, akut trombose, behandling med warfarin eller L-asparaginase | | | |
| Erhvervet Protein S mangel Neonatal perioden, graviditet, lever sygdom, DIC, akut trombose, behandling med L-asparaginase, warfarin eller østrogener | | | |
| Erhvervet hyperhomocysteinæmi Nyre insufficiens sygdom, B-12 mangel, pernicious anæmi | | | |

DIC: Dissemineret intravaskulær koagulation

CMF: Cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil.

* Resultaterne kan påvirkes af den akutte trombose, og man bør undgå at teste i den akutte fase (se herover), men hvis plasmaniveauer er inden for normalområdet, kan man udelukke mangeltilstand.

** Hvis man skønner, at det er vigtigt at måle disse proteiner, mens patienten stadig er i AK-behandling, kan man skifte til lavmolekylært heparin og pausere AK-behandlingen i mindst to uger før måling.

5. Udredning og risikovurdering

Der eksisterer ingen international konsensus om, hvilke patienter der bør tilbydes screening for trombofili. Der findes forskellige fordele og ulemper for rutinescreening, som skal diskuteres her, efterfulgt af arbejdsgruppens anbefalinger. De fleste af de tilgængelige data, der findes om dette emne, gælder for patienter med DVT i underekstremiteterne.

a. Hvem bør udredes?

Udredning for trombofili bør som udgangspunkt kunne danne grundlag for en meningsfuld beslutningsproces, fx med hensyn til om en patient skal have en særlig profylaktisk eller længerevarende behandling, eller om der evt. er behov for familieudredning. Inden man igangsætter en trombofiliudredning, bør man derfor overveje, hvilke beslutninger man vil træffe baseret på udredningens testresultater (15). Nedenfor følger en række *pro et contra* punkter til overvejelse.

Screening for trombofili kan ifølge en systematisk britisk guideline om trombofili *ikke* anbefales til uselekerede patienter med blodpropper i relation til følgende forhold og ved visse typer af VTE (2):

- Nylig større kirurgiske indgreb, traumer, eller immobilisering
- Aktiv malign sygdom
- Lupus erythematosus disseminatus (LED)
- Inflammatorisk tarmsygdom
- Myeloproliferative sygdomme
- Heparin-induceret trombocytopeni (HIT) med trombose
- Præeklampsi ved termin
- Trombose i vena centralis retina
- Overekstremitets VTE
- Trombose i centralvene katetre

Der er flere ting, der taler *imod* en trombofiliudredning. Et Cochrane-review fandt ingen klinisk randomiserede, kontrollerede forsøg eller kontrollerede kliniske forsøg, der skulle have vurderet fordelene af at teste for trombofili mhp.

håndtering af patienter med recidiv af VTE (16). To systematiske oversigtsartikler har peget på, at fund af trombofili ikke fører til en differentieret håndtering af patienter med positive fund, og at udredning for trombofili derfor ikke er kost-effektivt, men ofte bare fører til ekstra og unødige opfølgninger (17;18). Disse observationer støttes af en MTV rapport fra Skotland (19).

Udredning for trombofili hos patienter med et førstegangstilfælde af idiopatisk (dvs. uprovokeret) VTE ville være berettiget, hvis en ændring i eksempelvis intensitet eller varighed af patientens AK-behandling kunne komme på tale baseret på resultaterne af denne udredning. Det ville i så fald kræve svar på to spørgsmål.

Det *første spørgsmål* er, om recidiv-risikoen er afhængig af typen af trombofili? Svaret på dette spørgsmål har været behandlet i en række undersøgelser.

I det canadiske ELATE studie fandt man, at sandsynligheden for recidiv for dem med en eller flere former for arvelig trombofili var den samme som eller lavere end recidivraten hos patienter uden trombofili (20). Derimod er det ret klart, at stærkeste risikofaktor for recidiv er tidligere VTE, specielt hvis denne har været uden udløsende årsag (21). Risikoen er specielt høj de første par år efter VTE tilfældet. I et randomiseret, kontrolleret forsøg og i en prospektiv kohorte-undersøgelse var idiopatisk VTE forbundet med en høj grad af recidiv efter ophør af AK-behandling (henholdsvis 7,2 og 8,4% årligt ved follow-up på to år) (22;23).

Det *andet spørgsmål* er, om recidivfrekvensen efter første periode med AK-behandling er anderledes blandt "normale" patienter (dvs. patienter, der ikke er belastet af en svær familiær disposition) med en førstegangsprovokeret VTE med eller uden arvelig trombofili. Dette spørgsmål blev behandlet i en række undersøgelser. Tre forskellige studier af patienter med førstegangsprovokeret idiopatisk VTE fandt ingen forskel i recidiv rater hos

patienter med eller uden FV Leiden, FII G20210A mutation, mangel på naturligt antikoagulans, eller familiær disposition til VTE. Recidivraten var dog højere for mænd (20;23;24). Blandt patienter med førstegangs idiopatisk VTE i det hollandske Leiden Trombophilia Study var risikoen for recidiv ikke signifikant forskellig blandt patienter med og uden trombofili (3,4/100 versus 3,2/100 patientår, HR 1,2; 95% CI 0,7-2,2) [25]. Et case-control studie af 197 patienter med VTE recidiv og 324 kontroller undersøgte, om screening for trombofili reducerede efterfølgende risiko for recidiv VTE som følge af ændringer i den antitrombotiske behandling (18). Dette var ikke tilfældet, til trods for at der blev justeret for alder, køn, familiær historie og kliniske risikofaktorer (OR 1,2; 95% CI 0,9-1,8). En meta-analyse (46 artikler) vurderede recidiv-risikoen hos patienter med VTE i anamnesen, som blev testet for FV Leiden eller FII G20210A. Patienter heterozygote eller homozygote for FV Leiden havde en øget OR for recidiv på henholdsvis 1.56 (95% CI 1,14-2,12) og 2.65 (95% CI 1,18-5,97). Patienter heterozygote for FII G20210A mutationen havde en OR på 1.45 (95% CI 0,96-2,21), hvilket ikke var signifikant forhøjet. Forfatterne konkluderede dog, at det er uvist, om testning for disse mutationer forbedrer prognosen for patienterne [26].

I lyset af de foreliggende oplysninger har forfatterne af 2008 ACCP retningslinjerne fremsat følgende erklæring om tilstedeværelsen af arvelig trombofili (27):

"Tilstedeværelsen af arvelig trombofili kan ikke anvendes til at vejlede omkring varighed af anti-koagulation for VTE. Resultaterne fra prospektive undersøgelser tyder på, at disse faktorer ikke er vigtige determinanter for risikoen for recidiv."

Der er dog også forhold, der kunne tale for en trombofiliudredning. Tilstedeværelse af mere end ét protrombotisk allel (eksempelvis homozygositet eller komponent heterozygositet for en arvelig trombofili defekt) findes hos 1 til 2% af patienterne med en førstegangs idiopatisk VTE (28;29). Dette øger risikoen for recidiv og placerer patienterne i en endnu højere risikogruppe, der kan ændre behandlingen, specielt ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer (fx kirurgi, graviditet, immobilisering) (29;30). Man bør også overveje screening for trombofili (inkl. anti-fosfolipid antistoffer), når VTE opstår i relation til anvendelse af østrogenholdige lægemidler (31;32).

Den relative risiko for recidiv i relation til kliniske, genetiske og biokemiske determinanter er vist i nedenstående tabel 5.1.

» **Tabel 5.1: Kliniske, genetiske og biokemiske faktorer og risiko for recidiv**

| Faktor | Observation (år) | Hypighed (%) |
|---------------------------|------------------|--------------|
| 1. gangs VTE (alle) | 5 | 20-25 |
| 2. gangs VTE (alle) | 5 | 30 |
| Mænd (1. gangs VTE) | 5 | 31 |
| Kvinder (1. gangs VTE) | 5 | 8,5 |
| Superficiel tromboflebit | 2½ | 27 |
| Symptomatisk LE | 2½ | 17.3 |
| FVIII (> 90% percentilen) | 2½ | 37 |
| FV Leiden mutation* | 2, 4 og 6 | 12, 27 og 27 |
| FII G20210A mutation* | 4 | 18 |

* Heterozygot, VTE= venøs tromboemboli, LE= lungeemboli.
Reference: [16].

... fortsat fra side 17

Anbefalinger for udredning, risikovurdering af VTE patienter:

b. Udredning

- » Udredning for trombofili anbefales til selekterede patienter med førstegangs VTE med henblik på vurdering af risiko for recidiv og evt. indikation for langvarig AK-behandling. Her tænkes på patienter med uprovokeret VTE i ung alder (< 50) eller kan efter vurdering tilbydes ved VTE med minimal udløsende risikofaktor eller ved oplagt familiær disposition (2C).
- » Udredning for arvelig trombofili hos uselekterede patienter med provokeret førstegangs VTE er ikke indiceret (1B).
- » Beslutninger om varighed af antikoagulations (AK) behandling (livslang eller ej) bør ske under hensyntagen til, hvorvidt en første episode af VTE var provokeret eller ej og tilstedeværelse af permanente eller forbigående risikofaktorer, samt risiko for blødning, uanset om man har kendskab til arvelig trombofili eller ej (1B).
- » Test for arvelig trombofili hos udvalgte patienter med udtalt familiær disposition (3 generationer) for uprovokeret recidiv trombose, kan have indflydelse på beslutninger om varigheden af AK-behandling (2C). Det er dog ikke muligt at give en valideret anbefaling til, hvorledes sådanne patienter identificeres.
- » Test for arvelig trombofili kan almindeligvis ikke anbefales hos uselekterede patienter med dyb venøs trombose i en overekstremitet (1B).
- » Test for arvelig trombofili kan ikke anbefales som rutine hos patienter med trombose i central vene katetre (1C).
- » Test for arvelig trombofili efter førstegangs cerebral venøs trombose (CVT) har usikker prædiktiv værdi for recidiv (2C). Beslutninger om varigheden af AK-behandling i forhold til resultaterne af en udredning er ikke evidensbaseret. Behandlingens varighed afhænger af kliniske forhold og er uafhængig af screeningsresultatet. Behandlingen er ofte langvarig på grund af tilstandens dårlige prognose (EV).
- » Test for arvelig trombofili er ikke indiceret til patienter med trombose i vena centralis retina (1B).
- » Test for arvelig trombofili efter den første episode af intra-abdominal venetrombose har usikker prædiktiv værdi for recidiv (2C). Beslutninger om varigheden af AK-behandling i forhold til resultaterne af en udredning er ikke evidensbaseret, men bør følge kliniske forhold. Behandlingens varighed afhænger af kliniske forhold og er uafhængig af screeningsresultatet. Behandlingen er ofte langvarig på grund af tilstandens dårlige prognose (EV).
- » Det foreslås, at voksne, der udvikler hudnekrose under behandling med vitamin K-antagonister, testes for protein C og S mangel (2B).
- » Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge med mellem- eller højrisiko trombofili, såsom mangel på antitrombin, protein C eller protein S kan være indiceret (1B). Udredning hos sådanne slægtninge bør altid ledsages af information om de risici, fordele og begrænsninger udredningen kan afstedkomme, herunder arvegang og risiko for sygdom.
- » Trombofiliudredning af asymptomatiske pårørende med lavrisiko trombofili, såsom F5G1691A (FVR506Q, faktor V (FV) Leiden) eller FII G20210A, er ikke umiddelbart indiceret (1B). Se uddybning herunder.

c. Undersøgelse af raske familiemedlemmer

I mange guidelines, inkl. det tidligere *Dokument om Trombofili* fra DSTH, anbefales screening af familiemedlemmer til de tromboseramte personer, især hvis VTE tilfældet er associeret til brug af

østrogenholdige lægemidler og graviditet. Argumentet har været, at hvis screeningen ikke tilbydes patienter med VTE, vil asymptomatiske slægtninge til patienter med arvelig trombofili være afskåret fra fordelene ved at kende deres risiko for VTE [17;21;32;33].

En undersøgelse af 2479 slægtninge af 877 udvalgte patienter med trombose og trombofili søgte at estimere risikoen for VTE hos bærere af samme gendefekt i forhold til ikke-bærere. Følgende observationer blev gjort [34]:

- Risikoen for 1. gangs DVT var 1,52 til 1,90%/år for pårørende med defekter i antitrombin, protein C eller protein S (høj-risiko gruppe). Pårørende uden trombofili fejl havde en incidens på 0,05%/år.
- Risikoen for 1. gangs DVT var 0,34 til 0,49%/år for dem med FV Leiden, FII G20210A, eller forhøjede niveauer af faktor VIII (lav-risiko gruppe).
- Familiær forekomst af VTE er ikke en risikofaktor for recidiv af VTE, hvis man udelukker defekter i antitrombin, protein C og protein S [24].

Disse data tyder på, at screening af familiemedlemmer kan begrænses til berørte personer med defekter i antitrombin, protein C og protein S:

- Mangel på protein C, protein S og antitrombin findes samlet hos mellem 8 og 13% af patienter med et 1. gangs VTE tilfælde [35;36]. Sandsynligheden for at identificere disse defekter er øget flere gange ved kun at screene patienter med 1. gangs trombose opstået før 50-års alderen og begrænset til de, der har en familiær forekomst eller recidiverende tilfælde af VTE [35].

Anbefalinger for udredning og risikovurdering af raske:

- » Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge til patienter med højrisiko trombofili, såsom mangel på antitrombin, protein C eller pro-

tein S, bør kun overvejes i udvalgte trombose-udsatte familier (1B). Udredning hos sådanne slægtninge bør altid ledsages af information om de risici, fordele og begrænsninger udredningen kan afstedkomme, herunder arvegang og risiko for sygdom. Det er ikke muligt at give en valideret anbefaling til, hvorledes sådanne patienter og familier identificeres.

- » Trombofiliudredning af asymptomatiske pårørende med lavrisiko trombofili, såsom FV Leiden eller FII G20210A, er ikke indiceret (1B).
- » Trombofiliudredning m.h.p. at identificere meget sjældne homozygote eller komponent heterozygot arvelige tilstande hos raske er ikke indiceret, eftersom disse tilstande er så sjældne, at de ikke umiddelbart vil fremgå af familiehistorien, og risikoen for en uprovokeret trombose er lav (2C).

d. Undersøgelse af anti-fosfolipid syndrom

Som kriterium for diagnosen anti-fosfolipid syndrom forlanges ved både primært og sekundært anti-fosfolipid positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum, samt kliniske manifestationer (VTE uden erkendt trombofili, yngre patienter med arteriel trombose, eller kvinder med 3 eller flere spontane aborter, evt. andre graviditetskomplikationer).

Anbefalinger for udredning af patienter med anti-fosfolipid syndrom:

- » Som kriterium for diagnosen anti-fosfolipid syndrom forlanges ved både primært og sekundært anti-fosfolipid positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum (konsensus statement).
- » Udredning af anti-fosfolipid syndrom er en væsentlig del af en standard trombofiliudredning. Udredning alene for anti-fosfolipid syndrom finder specielt anvendelse ved primært og sekundært anti-fosfolipid syndrom samt ved obstetriske komplikationer. Udredning for anti-

... fortsat fra side 19

fosfolipid syndrom kan evt. bringes i anvendelse ved manglende forklaring på arteriel trombose hos en yngre person uden oplagte risikofaktorer (2B).

e. Undersøgelse af patienter med arteriel trombose

Test for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose. Trombofili bidrager forholdsvist lidt ud over allerede etablerede kliniske risikofaktorer, så som rygning, hypertension, forhøjede plasmalipider og diabetes. Udredning for tilstedeværelse af anti-fosfolipid syndrom kan dog overvejes som anført tidligere i denne rapport, hvis der ikke findes andre oplagte forklaringer jf. de kliniske risikofaktorer nævnt ovenfor.

Den eksisterende evidens omkring arvelig trombofili og arteriel trombose er begrænset til nogle få case reports og mindre studier (17). Epidemiologisk har man beskrevet en association mellem arteriel og venøs trombose. Således har et italiensk studie vist, at der er en sammenhæng mellem aterosklerose og venøs trombose (37). Det er ligeledes vist, at der hos patienter under 40 år, som har haft venøs trombose, ses en øget risiko for akut myokardieinfarkt (38). Kasuistisk er der således beskrevet forekomst af trombofili hos patienter med arteriel trombose men der er ikke påvist nogen kausal sammenhæng i nogle af disse studier.

Et stort dansk kohortestudie har undersøgt sammenhængen med VTE og arteriel trombose (39). For patienter med DVT varierede den relative risiko fra 1,60 for myokardieinfarkt (95% CI 1,35-1,91) til 2,19 (1,85-2,60) for apopleksi i det første år efter et VTE tilfælde. For patienter med lungeemboli var den relative risiko i det pågældende år 2,60 (95% CI 2,14-3,14) for myokardieinfarkt og 2,93 (2,34-3,66) for apopleksi. Den relative risiko forblev forhøjet, om end mindre markant i løbet af de efterfølgende 20 års opfølgning, med 20-40% stigninger i risiko for arterielle kardiova-

skulære tilfælde. Den relative risiko var ens for både provokerede og uprovokerede VTE tilfælde. Baggrunden for denne sammenhæng skal nok søges i fælles kliniske risikofaktorer, mere end i biokemiske sammenhænge. Til trods for denne association foreligger der ingen data, der retfærdiggør en ændring i allerede eksisterende terapi og profylakse.

Der er således samlet set ikke indikation for udredning for trombofili hos patienter med arteriel sygdom, hvilket også er i overensstemmelse med britiske guidelines (40).

Anbefalinger for udredning af patienter med arteriel trombose:

- » Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (1B).
- » Udredning for anti-fosfolipid syndrom kan evt. overvejes ved manglende forklaring på trombose hos en yngre (< 40) person uden oplagte risikofaktorer (2B).

f. Anamnese og den kliniske undersøgelse

Der findes ingen konsensus omkring, hvilke undersøgelser man bør tilbyde patienter med VTE. Nedenstående anbefalinger bygger således primært på arbejdsgruppens egne erfaringer.

Anamnesen bør indeholde detaljerede oplysninger om alle trombosetilfælde – tidspunkter (patientens alder), lokalisationer og resultater af diverse objektive undersøgelser, herunder posttrombotiske sequelae (for eksempel resttromboser). Desuden information om den anvendte metode til objektiv verifikation af trombosetilfældet (ultral lyd, flebografi m.m.).

Omstændighederne i forbindelse med trombose-tilfældene, især om de optrådte i forbindelse med anden sygdom (for eksempel kirurgiske lidelser, traumer, cancer, infektioner, immobilisation og inflammatoriske sygdomme) eller under andre

belastende omstændigheder — spørgsmålet er, om tilfældene er provokerede af anden sygdom eller ej. For kvinder er det vigtigt at få oplysninger omkring evt. provokerede aborter, graviditeter og komplikationer i disse.

Oplysninger om rygevaner, (vanligt) fysisk aktivitetsniveau og alkoholforbrug.

Medicinforbrug — både aktuelt og på det tidspunkt trombose tilfældene opstod, herunder oplysninger om brug af P-piller og andre hormoner forud for tilfældet for kvinder og eventuel brug af vitamintilskud og naturmedicin.

Forekomst af trombozesygdomme i familien (så vidt muligt 3 generationer).

Måling af højde, vægt og blodtryk bør indgå som en naturlig del af en undersøgelse. Det kan være relevant at undersøge patienten for tilstedeværelsen af posttrombotiske sequelae, og huden på underekstremiteterne inspiceres for forekomst af varicer, ulcerationer, pigmentforandringer, hudblødninger og ødem.

Det bør kontrolleres, om relevante undersøgelser er gennemført eller rekvireret (eksempelvis ultralydsundersøgelse af relevant ekstremitet for resttrombose hvis der er svære kliniske symptomer, ekkokardiografi etc.). Ifølge den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab for Lungeemboli og dyb venetrombose (www.cardio.dk), bør patienter med dokumenteret DVT forsynes med kompressionsstrømpe til knæniveau, og før udskrivelse efter LE skal der være gennemført kontrol ekkokardiografi. Patienter med forhøjet pulmonaltryk ved udskrivelsen ses til ambulante ekkokardiografi efter 3 mdr. m.h.p. persisterende pulmonal hypertension. Ved mistanke om malign sygdom kan overvejes udvidet klinisk undersøgelse, evt. suppleret med ultralyd af relevante organer og røntgen af thorax.



Ifølge den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab for Lungeemboli og dyb venetrombose bør patienter med dokumenteret DVT forsynes med kompressionsstrømpe til knæniveau, og før udskrivelse efter LE skal der være gennemført kontrol ekkokardiografi ...

6. Forebyggelse og behandling

a. Behandling generelt

Behandling af den akutte venøse tromboemboli adskiller sig principielt ikke fra behandling af patienter uden trombofili (41). Dette betyder, at intensiteten og den anbefalede varighed af antikoagulationsbehandling som udgangspunkt svarer til anbefalingerne hos patienter uden trombofili (AK-behandling i almindelighed til INR-niveau 2,0 - 3,0). Ved behandling af patienter med antitrombinmangel skal man være opmærksom på, at effekten af LMWH kan være reduceret væsentligt. Behandling med faktor Xa hæmmeren rivaroxaban kan være et alternativ til AK-behandling, men er kun testet på en mindre fraktion af patienter med kendt trombofili (42).

Behandlingskomponenter:

- Behandling af akut sygdom - ens for alle risikogrupper (standard).
- Efterfølgende behandling (sekundær profylakse) – varierer for risikogrupper med hensyn til varighed, men ikke med hensyn til intensitet.
- Primær profylakse – kun aktuelt i højrisikogruppen (se afsnit 4.e).

Inden ophør med AK-behandling bør patienterne vurderes individuelt i forhold til typen af påvist trombofili, lokaliteten af den venøse trombose samt evt. sequelae på dette tidspunkt, og risikoen for recidiv. Generelle anbefalinger vedr. varigheden af behandling AK-behandling i relation til risiko for recidiv fremgår af tabel 6.1 på side 24.

Anbefalinger vedrørende generel antitrombotisk behandling ved trombofili:

- » Behandling af den akutte venøse tromboemboli adskiller sig principielt ikke fra behandling af patienter uden trombofili (1A).
- » Indledning og intensitet af AK-behandling efter et akut tilfælde af VTE bør være den samme hos patienter med og uden arvelig trombofili (1B).
- » Der er ikke indikation for trombofiliudredning af indlagte patienter for at identificere patienter

med øget risiko for hospitalserhvervet VTE, med mindre der er oplagt familiær disposition (1A). Alle patienter med øget risiko for VTE under indlæggelse bør tilbydes standard tromboseprofylakse, uafhængigt af trombofili (1B).

- » Alle indlagte patienter skal vurderes klinisk m.h.p. risiko for venøs tromboemboli (VTE) uanset arvelig trombofili. Patienterne bør vurderes i relation til kliniske risikofaktorer (1B). Kendskab til en arvelig trombofili kan have indflydelse på vurdering af risikoen (EV).

b. Tromboseprofylakse og behandling af højrisiko-patienter

Anbefalinger vedrørende evt. livslang AK-behandling hos følgende patienter med arvelig trombofili (12):

- » Patienter med recidiv trombose bør tilbydes livslang AK-behandling uanset forekomst af trombofili (1A).
- » To eller flere spontane tromboser eller en spontan trombose i tilfælde af antitrombinmangel eller manifest anti-fosfolipid syndrom (1C).
- » Én spontan livstruende trombose (f.eks. nærfatal lungeemboli, cerebral, mesenterial eller portal venetrombose) (2B).
- » Én spontan trombose og tilstedeværelse af en kombination af hyppigt forekommende genetiske defekter, som disponerer til VTE (eksempelvis kombineret FV Leiden og FII G20210A) (43;44) (1C).
- » Én spontan trombose og tilstedeværelse af en enkelt (høj risiko) genetisk defekt, som disponerer for VTE (f.eks. heterozygot protein S-mangel, protein C-mangel eller antitrombin-serpin defekt eller kombination af hyppigt forekommende genetiske defekter, som disponerer til VTE (eksempelvis kombineret FV Leiden og FII G20210A), bør tilbydes livslang AK-behandling (1C).

c. Tromboseprofylakse og behandling af gravide

Der er flere forhold, der gør at samtidig forekomst af arvelig trombofili kan øge den samlede risiko for VTE under graviditeten, og det er velbeskrevet, hvorledes biokemiske ændringer finder sted i løbet af graviditeten (45;46):

- Resistens mod aktiveret protein C stiger i andet og tredje trimester.
- Protein S (aktiviteten og antigen) falder i løbet af graviditeten.
- Fibrinogen og faktorerne II, VII, VIII og X øges under graviditeten
- Den fibrinolytiske aktivitet falder under graviditeten.

Risikoen for VTE er således øget under graviditeten på grund af ovennævnte fysiologiske og biokemisk påviste ændringer i koagulationssystemet. Dertil kommer fysiske ændringer, såsom stase i store vener i underekstremiteterne (specielt på venstre side på grund af krydsningsfænomen mellem de store kar), nedsat bevægelighed, og belastningen ved selve fødslen (særlig udtalt ved sectio). Den absolutte risiko for VTE er dog fortsat lav (omkring 0,1% af alle fødsler).

Risikoen for VTE er øget hos gravide kvinder med arvelig og erhvervet trombofili (31;32;47-49), og den er endnu højere hos patienter med kombinerede risikofaktorer (50). Data tyder på, at mindst 50% af kvinder med VTE under graviditet har en erhvervet eller arvelig trombofili (51). Forekomsten af VTE er også påvirket af andre risikofaktorer, såsom nylig operation, alder over 35 år, høj paritet, højt body mass index (BMI), rygning og blodtype (52;53).

Tidligere VTE hos patienten eller hos et nært familiemedlem er en væsentlig risikofaktor for VTE under graviditeten (54). Hos kvinder uden personlig eller familiær disposition for VTE, er forekomsten af visse former for trombofili og sandsynligheden for trombose under graviditet baseret på retrospektive undersøgelser. Flere

prospektive undersøgelser har derimod vist en noget lavere forekomst af maternel VTE end det, der er observeret i retrospektive undersøgelser (55-58). En oversigt over risiko for graviditetsassocieret VTE i relation til trombofili ses i tabel 6.2.

Flere prospektive undersøgelser har også rapporteret om lavere forekomst af VTE i relation til trombofili end det, der er rapporteret fra retrospektive undersøgelser (55-58), hvilket kan forklare den store forskel i hyppighed af VTE blandt gravide. Arteriel trombose er relativt sjælden. Der er dog fundet en høj andel med trombofili hos gravide med apopleksi, men der er tale om en sjælden komplikation (59).



Oversigt over risiko for graviditetsassocieret VTE i relation til trombofili ses i tabel 6.2 ...

... fortsat fra side 23

» Tabel 6.1: Forslag til varighed af AK-behandling hos patienter med VTE

| Karakteristika | Recidiv (procent det første år)* | Varighed |
|---|---|--------------------|
| Større forbigående risikofaktorer | 3 | 3 måneder |
| Mindre eller ingen risikofaktorer – ingen trombofili | < 10 hvis risikofaktorer elimineres > 10 hvis risikofaktorer ikke elimineres | 6 måneder |
| Idiopatisk VTE – ingen eller lavrisiko trombofili | < 10 | 6 måneder |
| Livstruende lungeemboli | 5 - 10 | Langtidsbehandling |
| Idiopatisk VTE – højrisko trombofili | > 10 | Do. |
| Mere end 1 idiopatisk VTE tilfælde | > 10 | Do. |
| Cancer eller anden permanent risikofaktor | > 10 | Do. |

* Efter behandlingsophør

» Tabel 6.2: Risiko for graviditetsassocieret VTE i relation til trombofili

| | Hyppighed i baggrunds- befolkningen | Risiko (kvinder uden tidligere VTE) (%) | Risiko (kvinder med tidligere VTE) (%) | Procent af alle VTE tilfælde under graviditet |
|---|---|---|--|---|
| FV Leiden heterozygot | 1 - 15 | < 0.3 | 10 | 40 |
| FV Leiden homozygot | < 1 | 1.5 | 17 | 2 |
| FII G20210A heterozygot | 2 - 5 | < 0.5 | > 10 | 17 |
| FII G20210A homozygot | < 1 | 2.8 | > 17 | 0.5 |
| FV Leiden/FII G20210A compound heterozygot | 0.01 | 4.7 | > 20 | 1 - 3 |
| Antitrombin-mangel | 0.02 | 3-7 | 40 | 1 |
| Protein C-mangel | 0.2 - 0.4 | 0.1 - 0.8 | 4 - 17 | 14 |
| Protein S-mangel | 0.03 - 0.13 | 0.1 | 0 - 22 | 3 |

VTE: venøs tromboemboli. Kilde: [60]

Der eksisterer således en stor og ofte inkonsistent mængde litteratur om sammenhængen mellem trombofili hos gravide og risikoen for recidiverende spontane aborter og dødfødsler (56;58;61-67). Det er dog usandsynligt, at arvelig trombofili spiller en væsentlig rolle for valg profylaktisk behandling af obstetriske komplikationer.

I et systematisk review og metaanalyse af FV Leiden og FII G20210A konkluderede man, at disse mutationer var forbundet med en meget lille risiko for tab af foster sent i graviditeten, og at der ikke fandtes nogen sammenhæng mellem præeklampsi og lav fødselsvægt (63). Gentagne spontane aborter bør således ikke automatisk føre til udredning for trombofili.

Kombineret behandling med ufraktioneret heparin (UFH) og ASA ser ud til at kunne halvere antallet af gentagne spontane aborter hos kvinder med fosfolipid antistoffer (68). Potentielle forskelle mellem UFH og LMWH kan kun bestemmes i større klinisk randomiserede studier, men effekten er angiveligt indifferent.

Der synes ikke at være en konsistent sammenhæng mellem trombofili og fostervækst hos børn af mødre med trombofili (55-58;64;69-71). Ud fra den forhåndenværende litteratur er der ikke noget, der understøtter, at arvelig trombofili er forbundet med en øget risiko for præeklampsi eller abruptio placentae (55-58;64;71).

Der findes således ikke umiddelbart indikation for udredning for arvelig trombofili hos kvinder, der har oplevet obstetriske komplikationer, men alene for fosfolipid antistoffer.

Der foreligger en lang række studier, hvor sammenhæng mellem trombofili og aborter og svære graviditetskomplikationer er undersøgt. Imidlertid er resultaterne divergerende. Dette skyldes store forskelle i inklusionskriterier, forskelle i definition af diagnoser, af statistisk styrke og af antal og art af undersøgte trombofiler.

Ved mistanke om placenta-medierede graviditetskomplikationer, herunder intrauterin vækshæmning og forsterdød, hvor der observeres tromboemboliske forandringer i placenta, bør foretages trombofiliscreening mhp evt behov for tromboseprofylakse i næste graviditet.

Målet med såvel *behandling* som *profylakse* er forebyggelse af maternel VTE. Der foreligger kun meget små observationelle studier, der beskriver risikoen for VTE recidiv hos gravide kvinder med og uden profylakse (72;73). Hos kvinder med lavrisiko trombofili (f.eks. heterozygot FV Leiden eller FII G20210A mutation) uden familiær disposition til VTE er risikoen for VTE under graviditet mindre end 1% (56;74-76). Alligevel anbefaler American College of Chest Physicians (ACCP) og American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), at man overvejer profylakse til disse kvinder (60;74;77).

Gravide med høj-risiko trombofili (antitrombin-mangel, homozygot/komponent heterozygot FV Leiden og FII G20210A samt protein C- eller S-mangel) bør tilbydes tromboseprofylaktisk behandling under graviditeten og 6 uger efter fødslen. Håndtering af mildere former for trombofili afhænger af tidligere VTE, familiær disposition og forekomst af andre risikofaktorer.

I tabel 6.3 findes en oversigt over anbefalet tromboseprofylakse til gravide med trombofili.



Målet med såvel behandling som profylakse er forebyggelse af maternel VTE ...

... fortsat fra side 25

» **Tabel 6.3: Anbefalet tromboseprofylakse til gravide med trombofili**

| Klinisk scenario | Antepartum behandling | Postpartum behandling * |
|--|---|--|
| Lav-risiko trombofili • uden tidligere VTE | Overvågning uden antikoagulation eller profylaktisk LMWH | Overvågning uden antikoagulation eller postpartum antikoagulation med profylaktisk LMWH, hvis patienten har yderligere risiko faktorer Δ |
| Lav-risiko trombofili • med en enkelt tidligere VTE episode - ikke i langvarig antikoagulations behandling | Profylaktisk eller overvågning, uden LMWH antikoagulations behandling | Postpartum antikoagulation eller profylaktisk LMWH |
| Høj-risiko trombofili ◊ uden tidligere VTE | Profylaktisk LMWH | Postpartum antikoagulation |
| Høj-risiko trombofili ◊ med en enkelt tidligere VTE episode - ikke i langvarig antikoagulations behandling | Profylaktisk LMWH eller vægtjusteret LMWH behandling | Postpartum antikoagulation profylaktisk LMWH eller vægtjusteret LMWH i 6 uger (det terapeutiske niveau bør være mindst lige så højt som ved antepartum behandling) |
| Ingen trombofili samt en tidligere enkelt episode af VTE associeret med en forbigående risikofaktor - graviditets eller østrogen-relateret risikofaktor ikke medregnet | Overvågning uden antikoagulation | Postpartum antikoagulation |
| Ingen trombofili samt en tidligere enkelt episode af VTE associeret med en forbigående risikofaktor der var graviditets eller østrogen-relateret | Overvågning uden antikoagulation eller profylaktisk LMWH | Postpartum antikoagulation eller profylaktisk LMWH |
| Ingen trombofili samt en tidligere enkelt episode af VTE associeret med en forbigående risikofaktor (idiopatisk) - ikke i langvarig antikoagulations behandling | Profylaktisk LMWH eller overvågning uden antikoagulation | Postpartum antikoagulation eller profylaktisk LMWH |
| Trombofili eller ingen trombofili med to eller flere episoder af VTE - ikke i langvarig antikoagulations behandling | Profylaktisk LMWH eller vægtjusteret LMWH behandling | Postpartum antikoagulation profylaktisk LMWH i 6 uger |
| Trombofili eller ingen trombofili med to eller flere episoder af VTE - i langvarig antikoagulations behandling | Vægtjusteret LMWH behandling | Genoptagelse af antikoagulations behandling |

OBS: Se symbolbetegnelser på næste side.

Vedrørende specifikke anbefalinger vedrørende profylakse og behandling under graviditet henvises til en ny rapport fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG).

Symbolbetegnelser for tabel 6.3

LMWH: lavmolekylært heparin

VTE: venøs tromboemboli

* Niveaueet af postpartum behandling bør være større end eller lig med antepartum behandling. Behandling af akut VTE og håndtering af anti-fosfolipid syndrom er behandlet andetsteds.

- Lav-risiko trombofili: FV Leiden heterozygot; FII G20210A heterozygot.

△ Førstegrads slægtning med VTE før 50-års alderen eller andre større risikofaktorer for trombose (fx fedme, langvarig immobilitet).

◇ Høj-risiko trombofili: antitrombin-mangel, dobbelt heterozygot for FII G20210A mutation og FV Leiden, FV Leiden homozygot eller FII G20210A mutation homozygot samt protein C- eller S-mangel.

Tabellen er modificeret med udgangspunkt i anbefalinger fra The American College Of Obstetricians And Gynecologists og American College of Chest Physicians (60;74).



Vedrørende specifikke anbefalinger vedrørende profylakse og behandling under graviditet henvises til en ny rapport fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi ...

d. Tromboseprofylakse ved kirurgi

Patienter med arvelig trombofili, der skal opereres, bør generelt behandles som moderat- til høj-risiko gruppe og tilbydes profylaktisk behandling med LMWH i den høje profylakse dosis, eller vægtbaseret dosering ved tidligere trombose.

Tilstedeværelse af FV Leiden eller FII G20210A (heterozygoti) kan udgøre en undtagelse fra ovennævnte regel, idet denne defekt generelt anses for en svagere risikofaktor end patienter med mangel på en af de naturlige antikoagulantia [78]. Asymptomatiske patienter med FV Leiden eller FII G20210A (heterozygoti), der tilbydes kirurgi, har ikke en signifikant højere risiko for trombose end andre raske patienter [79;80].

Patienter med trombofili bør i øvrigt tilbydes profylakse i relation til risikoen ved det enkelte kirurgiske indgreb og i relation til deres generelle medicinske tilstand.

Anbefalinger vedrørende profylakse ved kirurgiske indgreb:

- » Kirurgisk profylakse – Vi foreslår, at med undtagelse af FV Leiden eller faktor II G20210A varianten kan patienter med medfødt trombofili, der gennemgår kirurgi (heterozygoti), behandles som en højrisikogruppe og tilbydes forebyggende og postoperativ antikoagulationsbehandling med LMWH (2B).
- » Patienter med antitrombin-mangel kan have behov for substitution med antitrombin-koncentrat under operation (2C).
- » Patienter med tidligere VTE (< 12 måneder) behandles profylaktisk med højdosis LMWH (vægtjusteret) (1C).

e. Overekstremitets DVT

Overekstremitets DVT (OE-DVT) er en sjælden tilstand. Ifølge litteraturen inddrager mellem 4 og

... fortsat fra side 27

10% af alle OE-DVT tilfælde v. subclavia, v. axillaris eller v. brachialis [81]. I de sidste par årtier er der sket en stigning af OE-DVT på grund af hyppigere anvendelse af centrale venekatetre og pacemaker-implantering. Hertil kommer, at cancer er en anden forholdsvis almindelig risikofaktor for OE-DVT. OE-DVT er klassificeret som primære. I cirka en tredjedel af tilfældene er der tale om idiopatisk OE-DVT, og i resten af tilfældene er der kendte prædisponerende årsager. OE-DVT kan have store kliniske konsekvenser, herunder lungeemboli, recidiv, posttrombotisk syndrom og død. Vi har ingen data, der tyder på, at trombofili spiller en særlig rolle for OE-DVT.

Anbefalinger vedrørende udredning og behandling af patienter med overekstremitets DVT:

- » Patienter med overekstremitets DVT behandles i 3 til 6 måneder ved en INR på 2,0 til 3,0 (1C).
- » Patienter med OE-DVT bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili (1B).
- » Patienter med kateter-relateret OE-DVT bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili (1C).

f. Cerebral sinus trombose

En sammenhæng mellem trombofili og cerebral sinustrombose (CST) har været beskrevet, specielt med en association til FV Leiden (OR 3.38; 95% CI 2.27 to 5.05), FII G20210A (OR 9.27; 95% CI 5.85 to 14.67), hyperhomocysteinæmi (OR 4.07; 95% CI 2.54 to 6.52) samt indtagelse af østrogenholdige lægemidler (OR 5.59; 95% CI 3.95 to 7.91;) [82]. Samlet risiko for recidiv af CST er dog lavere end hidtil antaget og er anslået til mellem 2 og 3% af voksne, der rammes af CST [83].

Recidivrisikoen kan dog være undervurderet, idet nogle patienter angiveligt sættes i længerevarende antikoagulationsbehandling, specielt hvis de skønnes at være i høj risiko. Mortaliteten af CST blandt børn er beskrevet så højt som 25% [84]

mod 13% hos voksne [83].

Det er blevet almindelig praksis at teste patienter for arvelig trombofili efter CST, og nogle vælger at fortsætte AK-behandling livslangt, hvis man finder en defekt. Der er dog almindelig enighed om at eliminere erhvervede risikofaktorer hos disse patienter (østrogener, fedme, rygning etc.).

Anbefalinger vedrørende udredning af patienter med cerebral sinustrombose:

- » Patienter med cerebral sinustrombose behandles i 6 til 12 måneder ved en INR på 2,0 til 3,0 (1C). Man kan overveje at tilbyde livslang behandling på grund af den dårlige prognose (2B).
- » Test for arvelig trombofili efter et første tilfælde af CST har en usikker prædiktiv værdi for recidiv (2C). Beslutninger om varighed af AK-behandlingen i relation til resultaterne af en test er ikke evidensbaserede, men observationelle studier taler for langvarig terapi uafhængig af tilstedeværelse af trombofili (2B).

g. Trombose i vena centralis retinae

Flere mindre case-kontrol studier har undersøgt, hvorvidt FV Leiden er en risikofaktor for central retinal veneokklusion (RVO), og der er kommet flere modstridende data frem: Et tysk case-kontrol studie fandt blandt 207 cases en ikke-signifikant øget forekomst af FV Leiden i forhold til 150 kontrolpersoner (hhv. 7,7 og 5,3%, OR 1,49, CI 95% 0,62-3,57). En efterfølgende meta-analyse fra samme gruppe af 18 meget heterogene studier med i alt 1.748 cases og 2.716 kontroller viste en signifikant højere forekomst af FV Leiden hos patienter (OR 1,66, 95% CI 1,19-2,32) [85]. Dette viser en meget svagere association end ved DVT og vil således ikke have nogen behandlingsmæssig konsekvens.

Evidensen for at anvende antitrombotiske og fibrinolytiske lægemidler ved RVO er mangelfuld og kontroversiel, idet der kun foreligger ganske små studier (N < 100). Et multicenter-, dobbeltblindt,

kontrolleret forsøg randomiserede 67 patienter med RVO til acetylsalicylsyre 100 mg dagligt i 3 måneder eller til en fast daglig dosis af parnaparin, 12,800 IU i 7 dage, efterfulgt af 6,400 IE for i alt 3 måneder. Det primære end-point var forekomst af funktionel synsforværring efter 6 måneder, vurderet ved fluorescein angiografi, synsskarphed og synsfelt. Her viste LMWH sig bedst, idet 20,7% af patienterne behandlet med parnaparin havde funktionel synsforværring sammenlignet med 59,4% af patienterne behandlet med acetylsalicylsyre (p = 0,002). Man så recidiv hos 3 patienter, alle behandlet med acetylsalicylsyre (p = NS). Blødning var ens i de to grupper. Parnaparin så i dette studie ud til at være mere effektiv end aspirin til at forhindre funktionel forværring hos patienter med RVO [86].

En metaanalyse er gennemført på baggrund af 6 mindre randomiserede, kontrollerede forsøg med i alt 384 patienter (234 med central RVO og 150 med grenvene trombose) [87]: Tre studier sammenlignede terapeutiske doser af LMWH med lav-dosis acetylsalicylsyre, en undersøgelse sammenlignede ticlopidin med placebo, og to undersøgelser sammenlignede intravenøs fibrinolytisk behandling efterfulgt af warfarin eller acetylsalicylsyre med enten AK-behandling eller ingen behandling. En delvis forbedring af synsstyrken blev rapporteret i alle studierne, uafhængigt af forsøgsmedicinen. Denne metaanalyse tyder på, at antitrombotisk behandling, i særdeleshed LMWH, kan udgøre en del af behandlingen med nylig debut af RVO. Det skal dog understreges, at evidensgrundlaget er meget begrænset, idet der kan være tale om publikationsbias. Der foreligger ingen klinisk randomiserede studier på behandling af RVO med antikoagulantia. Endvidere foreligger der ikke mange data på blødningsrisikoen overfor placebo hos denne gruppe af patienter.

Væsentligste risikofaktorer for RVO er åbenvinklet glaukom, hypertension, diabetes og hyperkolesterolemie. Endvidere bør man udelukke systemiske

blodsygdomme [88].

Anbefalinger vedrørende udredning og behandling af patienter med trombose i vena centralis retinae:

- » Patienter med trombose i vena centralis retinae bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili (1B).
- » Udredning og behandlingen bør primært rette sig mod hypertension, diabetes og hyperkolesterolemie (2A).

h. Intra-abdominal venetrombose

Intra-abdominal venetrombose kan inddeles i trombose af de hepatiske vener (Budd-Chiari syndrom), ekstrahepatisk venetrombose, og mesenterial venetrombose, men der er tale om tre forskellige sygdomme. Ofte er flere segmenter inddraget [89]. Den væsentligste risikofaktor for intra-abdominal venetrombose er myeloproliferative sygdomme [90], og JAK2 V617F mutationen findes hos 17% af patienterne, der udvikler trombose [91]. Arvelig trombofili kan tilsyneladende spille en rolle i udviklingen af portalvenetrombose, men det skal understreges, at det jævnfør de intra-abdominale venetrombosers sjældenhed kun er undersøgt i mindre studier med ikke-konsistente resultater.

En metaanalyse søgte at vurdere risikoen for portalvenetrombose hos patienter med FV Leiden og FII G20210A mutationen [92]. Der blev udelukkende inkluderet case-kontrol studier fra Vesteuropa. Metaanalysen inkluderede 12 studier med mere end 3.000 patienter. Den poolede OR for portalvenetrombose var 1,90 (95% CI: 1,25-2,90) hos patienter med FV Leiden og 4,48 (95% CI: 3,10-6,48) hos patienter med FII G20210A variant. Studiet kunne således påvise en sammenhæng mellem portalvenetrombose og tilstedeværelsen af FV Leiden og FII G20210A i Vesteuropa.

Anbefalinger vedrørende udredning og behandling af patienter med intra-abdominal venetrombose:

- » Patienter med intra-abdominal trombose be-

... fortsat fra side 29

handles i minimum 3 til 6 måneder ved en INR på 2,0 til 3,0 (1C). Børn behandles med LMWH i terapeutiske doser (2C).

- » Patienter med intra-abdominal venetrombose bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili (2B), men man vil forvente en øget forekomst af FV Leiden og FII G20210A.
- » Udredning og behandlingen bør primært rette sig mod de øvrige risikofaktorer for intra-abdominal venetrombose, herunder myeloproliferative sygdomme og cancer (2B).
- » Beslutninger om varighed af AK-behandlingen i relation til resultaterne af en test er ikke evidensbaserede, men observationelle studier taler for langvarig terapi uafhængig af tilstedeværelse af trombofili (2B).

i. Antitrombin-mangel

Patienter med antitrombin-mangel kan udgøre en særlig udfordring. Postoperativt er det normalt at se et fald i antitrombin, hvilket kan betyde at patienter med antitrombin-mangel ikke vil respondere på LMWH. Derfor kan det i svære tilfælde af antitrombin-mangel blive nødvendigt at supplere med antitrombin-koncentrater. Denne procedure har været beskrevet i nogle få ikke-randomiserede studier (93-95).

Anbefalinger vedrørende brug af antitrombin-koncentrat:

- » Antitrombin-koncentrat foreslås anvendt til de patienter med antitrombin-mangel, der har udviklet svær eller livstruende VTE, eller har oplevet recidiv trombose trods sufficient AK-behandling, eller som har svært ved at opnå tilstrækkelig grad af antikoagulation med LMWH (2C).

j. Protein C-mangel

Arvelig protein C-mangel kan være forbundet med

warfarin-induceret hudnekrose og kan i øvrigt resultere i en alvorlig neonatal komplikation (neonatal purpura fulminans) (96). Indledningen af VKA-behandling med standarddoser fører til et fald i protein C-aktivitet til cirka 50% af den normale aktivitet indenfor et døgn. Faktor VII aktiviteten følger et lignende mønster, men niveauet af de andre vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer falder i mindre grad, svarende til deres længere halveringstider (97). Dette kan føre til en forbigående tilstand med øget koagulationsaktivitet og behov for supplerende behandling med LMWH.

Anbefalinger vedrørende særlige forhold omkring patienter med protein C-mangel:

- » Hos en patient med kendt protein C-mangel anbefaler vi, at AK-behandling indledes under dække af LMWH (1B). Den initiale dosis af warfarin bør være lav (fx 2 mg/dag i de første tre dage) og derefter øges langsomt, indtil terapeutisk niveau er opnået.
- » Hos patienter med heterozygot protein C-mangel og tidligere warfarin-induceret hudnekrose foreslår vi protein C-administration, enten i form af friskfrosset plasma eller protein C-koncentrat, indtil et stabilt niveau af AK-behandling er opnået (2C).

Generelle forslag til varighed af AK-behandling hos VTE patienter med og uden trombofili er angivet i tabel 6.1 på side 24.

7. Særlige problemstillinger

a. Hormonale kontræptiva (p-piller)

Kvinder med trombofili har højere risiko for VTE ved brug af østrogen-gestagen præventionsmidler (kombinationspræparater) eller under graviditet. Graviditet er under alle omstændigheder forbundet med en højere risiko for VTE, så det er naturligtvis en balance at undgå utilsigtet graviditet som følge af brug af mindre effektive svangerskabsforebyggende metoder (f.eks. kondom og kobberspiral).

- Tilstedeværelse af FV Leiden øger den enkeltes risiko for VTE 4-10 gange hos heterozygote og 50-100 gange hos homozygote sammenlignet med baggrundsbefolkningen [98]. Hos heterozygote p-pille-brugere stiger risikoen for VTE 6-40 gange [99;100] og muligvis så højt som 50 gange hos kvinder, der anvender 3. generations p-piller (dvs. indeholdende desogestrel eller gestoden) sammenlignet med ikke-brugere, som ikke har FV Leiden [101;102].
- Tilstedeværelse af FII G20210A (heterozygot) øger risikoen for VTE næsten 3 gange sammenlignet med baggrundsbefolkningen [12]. Denne risiko er øget 10 gange hos heterozygote p-pille-brugere sammenlignet med ikke-brugere, som ikke bærer mutationen [101].
- Risikoen for VTE hos p-pille-brugere med andre former for arvelig trombofili (mangel på antitrombin, protein C eller protein S) er forventeligt højere [103], men i sagens natur er evidensen sparsom, da disse former er relativt sjældne [12].

Der findes to former for hormonale kontræptiva:

- Kombinationspræparater med østrogen og gestagen (mono- og flerfasepræparater).
- Kontræptiva udelukkende med gestagen.

På baggrund af gestagentypen inddeles de hormonale kontræptiva i forskellige generationer:

- 1. generation omfatter norethisteron og dienogest.

- 2. generation omfatter levonorgestrel og norgestimant.
- 3. generation omfatter desogestrel, gestoden, etonorgestrel (p-ring) og norelgestromin (p-plaster).
- 4. generation omfatter drospirenon.

Udover indholdet og mængden af østrogen er indholdet af og typen af gestagen tæt forbundet med risikoen for VTE. Et stort dansk studie har vist, at brugere af p-piller indeholdende desogestrel, gestoden, eller drospirenon havde mindst dobbelt så stor risiko for VTE sammenlignet med brugere af p-piller med levonorgestrel [104].

Risikoen for VTE var derimod ikke øget ved brug af gestagen/minipiller eller hormon-spiral med levonorgestrel. Denne observation understøttes af tidligere større case-kontrol eller kohortestudier [105-107].

Anbefalinger omkring udredning for trombofili ved brug af østrogen:

- » Der anbefales ikke rutinemæssig screening for arvelig trombofili forud for anvendelse af østrogen-gestagen-holdige svangerskabsforebyggende midler [2C]. Screening synes derimod rimelig hos kvinder med en personlig eller stærk familiær disposition til VTE og dermed høj risiko for trombose.
- » For kvinder med høj risiko for VTE foreslår vi brug af nonhormonal eller minipiller i stedet for østrogen-gestagen metoder [2C].
- » Hos kvinder med arvelig trombofili, der har en negativ personlig og familiær disposition til VTE, er den årlige tromboserisiko relativt lav. Vi foreslår, at disse kvinder undgår brug af kombinerede hormonelle præventionsmidler [2C]. Dog kan kvinder vælge at bruge disse stoffer såfremt ønsket om høj sikkerhed mod graviditet eller andre forhold overvejes og holdes op mod en evt. højere VTE risiko, så længe denne beslutning bygger på en kvalificeret information om denne risiko. Hvis østrogen-gestagen svangerskabsfore-

... fortsat fra side 31

byggende midler anvendes, foreslår vi brug af så lav østrogendosis som muligt og af typen 2. generations p-pille.

- » For kvinder med en stærk familiær disposition til VTE uden tegn til arvelig trombofili foreslår vi at undgå behandling med kombinationspræparater (2C).

b. Trombofiliudredning af børn

Testresultaterne af en trombofiliudredning kan påvirke behandlingen af børn med fulminant purpura og gravide kvinder med risiko for VTE. Beslutningen om at udrede disse børn bør være baseret på, hvorvidt testresultater vil kunne påvirke behandling eller profylakse, eller hvor der fra behandler og patient eksisterer et stærkt ønske om kendskab til en evt. øget risiko.

Et negativt testresultat af en trombofiliudredning kan ikke udelukke andre risikofaktorer for trombose (108). Børn med spontan og uprovokeret VTE bør nøje vurderes for mulige disponerende årsager ved at udføre en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse. Det er vigtigt at udelukke relativt almindelige sygdomme hos de lidt større børn såsom diabetes eller inflammatorisk tarmsygdom. Der kan endvidere være behov for radiologiske og ultralydsbaserede undersøgelser for at udelukke medfødte anatomiske defekter, såsom Maj-Thurner syndrom, "thoracic outlet syndrome", eller atresi af vena cava inferior, specielt hos de helt små børn. Ønsket om en trombofiliudredning må ikke forsinke disse undersøgelser.

Genetisk udredning af børn er omhandlet af særlige internationale konventioner og er et kontroversielt emne (109;110). Børn, og især mindre børn, har generelt ikke-eksisterende eller begrænset evne til at deltage i beslutningsprocessen omkring evt. genetisk udredning. Det er således blevet anbefalet, at genetisk testning skal udskydes til voksenalderen, eller indtil barnet er modent nok til at deltage fuldt ud i beslutningsprocessen, med

mindre resultatet kan have afgørende betydning for forældre eller barn (111). Udredning bør på den anden side tilbydes, hvis viden om de genetiske forhold på afgørende vis vil resultere i forebyggende eller andre terapeutiske indgreb, der er i barnets tarv. Børn skal altid undersøges under tilstedeværelse af forældre eller værge.

Trombofiliudredning hos børn er i øvrigt problematisk på grund af metodologiske og laboratoriemæssige udfordringer. Der kan være problemer med at udtage større blodvolumen til screeningen hos et mindre barn, men som minimum bør protein C-, protein S- og antitrombin mangel ekskluderes ved trombose i større kar hos nyfødte.

**Husk at anvende relevante referenceværdier for barnets alder.
Se evt. side 19-21 på:**

www.dsth.dk/pdf_downloads/Ress_center/DSTH_forum/2009/DSTH_2009_05.pdf

For en mere detaljeret gennemgang af behandlingsregimerne for børn henvises til "Vejledning i diagnostik og behandling af tromboser hos børn" fra Dansk Pædiatrisk Selskab (november 2011):

www.paediatri.dk/vejledninger/documents/Tromboser-hos-boern-diagnostik-og-behandling-20111100.pdf

Resumé og anbefalinger omkring trombofili og udredning af børn:

- » Test for arvelig trombofili er ikke indiceret hos børn med apopleksi (2C).
- » Nyfødte og børn med fulminant purpura bør testes for mangel på protein C og S (1B).
- » Et negativt testresultat af en trombofiliudredning kan ikke udelukke andre risikofaktorer for trombose (EV).
- » Børn med spontan og uprovokeret VTE bør nøje vurderes for mulige disponerende årsager ved at udføre en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse (EV).
- » Genetisk udredning af børn er omhandlet af særlige internationale konventioner og er et kontroversielt emne (EV).
- » Børn skal altid undersøges under tilstedeværelse af forældre eller værge (EV).
- » Trombofiliudredning hos børn er i øvrigt problematisk på grund af metodologiske og laboratoriemæssige udfordringer (EV).



Børn med spontan og uprovokeret VTE bør nøje vurderes for mulige disponerende årsager ved at udføre en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse ...

8. Rådgivning

a. Rådgivning i specialcenter

- Alle i intermediær og høj risiko bør ses i et specialcenter og have generel rådgivning.
- Personer i lav risiko bør også ses i et specialcenter, hvis der er ophobede tilfælde af venøse tromboser i familien.
- I forbindelse med rådgivning om risikosituationer gives såvel mundtlig som skriftlig information til alle med VTE eller høj risiko for VTE.

b. Familieudredning

- Som hovedregel bør alle med arvelige faktorer med høj og intermediær risiko tilbydes familieudredning.
- Henvisning til familieudredning skal ske efter samråd med egen læge og en specialist.
- Udredning af børn er omfattet af særlige regler og bør konfereres med et specialcenter. Børn henvises af egen læge på forældres foranledning.



Som hovedregel bør alle med arvelige faktorer med høj og intermediær risiko tilbydes familieudredning ...

9. Arbejdsgruppens overordnede anbefalinger (med evidensniveauer)

a. Udredning og risikovurdering

- Udredning for trombofili anbefales til selekterede patienter med førstegangs VTE med henblik på vurdering af risiko for recidiv og evt. indikation for langvarig AK-behandling. Her tænkes på patienter med uprovokeret VTE i ung alder (< 40) eller med VTE efter minimal udløsende risikofaktor eller ved oplagt familiær disposition (2C).
- Udredning for arvelig trombofili hos uselekterede patienter med provokeret førstegangs VTE er ikke indiceret (1B).
- Beslutninger om varighed af antikoagulations (AK) behandling (livslang eller ej) bør ske under hensyntagen til hvorvidt en første episode af VTE var provokeret eller ej og til tilstedeværelse af permanente eller forbigående risikofaktorer, samt risiko for blødning, uanset om man har kendskab til arvelig trombofili eller ej (1B).
- Alle indlagte patienter skal vurderes m.h.p. risiko for venøs tromboemboli (VTE) uanset arvelig trombofili. Patienterne bør vurderes i relation til kliniske risikofaktorer (1B). Kendskab til en arvelig trombofili kan have indflydelse på vurdering af risikoen for recidiv (EV).
- Test for arvelig trombofili hos udvalgte patienter med familiær disposition for uprovokeret recidiv trombose, kan have indflydelse på beslutninger om varigheden af AK-behandling (2C). Patienter med mangel på protein C, S eller antitrombin (serpindefekt) har en øget risiko for recidiv (2B). Det er dog ikke muligt at give en valideret anbefaling til, hvorledes sådanne patienter behandles.
- Test for arvelig trombofili efter førstegangs cerebral venøs trombose (CVT) har usikker prædiktiv værdi for recidiv (2C). Beslutninger om varigheden af AK-behandling i forhold til resultaterne af en udredning er ikke evidensbaseret. Behandlingen bør, uafhængig af screeningsresultatet, være langvarig på grund af tilstandens dårlige prognose (EV).
- Test for arvelig trombofili efter den første episode af intra-abdominal venetrombose har usikker prædiktiv værdi for recidiv (2C). Beslutninger om varigheden af AK-behandling i forhold til resultaterne af en udredning er ikke evidensbaseret. Behandlingen bør, uafhængig af screeningsresultatet, være langvarig på grund af tilstandens dårlige prognose (EV).
- Test for arvelig trombofili kan almindeligvis ikke anbefales hos uselekterede patienter med dyb venøs trombose i en overekstremitet (1B).
- Test for arvelig trombofili kan ikke anbefales som rutine hos patienter med trombose i central vene katetre (1C).
- Test for arvelig trombofili er ikke indiceret til patienter med trombose i vena centralis retina (1B).
- Det foreslås, at voksne, der udvikler hudnekrose under behandling med vitamin K-antagonister, testes for protein C og S mangel (2B).
- Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge med højrisiko trombofili, såsom mangel på antitrombin, protein C eller protein S kan være indiceret (1B). Udredning hos sådanne slægtninge bør altid ledsages af information om de risici, fordele og begrænsninger udredningen kan afstedkomme, herunder arvegang og risiko for sygdom. Det er ikke muligt at give en valideret anbefaling til, hvorledes sådanne patienter og familier identificeres (EV).
- Trombofiliudredning af asymptomatiske pårørende med lavrisiko trombofili, såsom F5G1691A (FVR506Q, faktor V (FV) Leiden) eller FII G20210A, er ikke indiceret (1B).

... fortsat fra side 35

b. Behandling og profylakse af patienter med trombofili

- Indledning og intensitet af AK-behandling efter et akut tilfælde af VTE bør være den samme hos patienter med og uden arvelig trombofili (1B).
- Der er ikke indikation for trombofiliudredning af indlagte patienter for at identificere patienter med øget risiko for hospitalserhvervet VTE (1A). Alle patienter med øget risiko for VTE under indlæggelse bør tilbydes standard tromboseprofylakse, uafhængigt af tilstedeværelse af trombofili (1B).

c. Udredning ved graviditet og hormonbehandling

- Hvis en første grads slægtning med VTE er blevet udredt for trombofili, og resultatet er positivt, kan testning for arvelig trombofili hjælpe i rådgivningen af udvalgte kvindelige slægtninge, specielt hvis der er tale om højrisiko trombofili hos en symptomatisk slægtning (2C).
- Hvis en første grads slægtning med VTE ikke er blevet udredt for trombofili, eller resultatet er negativt, bør asymptomatiske kvinder i familien undgå østrogenholdige P-piller og overveje alternativ prævention samt undgå østrogenbehandling postmenopausalt. Testning for arvelig trombofili hos de asymptomatiske kvinder vil give et usikkert skøn over risikoen og kan ikke anbefales (1C).
- Alle gravide kvinder bør vurderes for risiko for VTE primært i relation til kliniske risiko faktorer (1B).
- De fleste gravide kvinder med en tidligere uprovokeret VTE (1B) eller en trombose i relation til graviditet eller hormonbehandling (2C) bør have tromboseprofylakse alene på baggrund af den kliniske risiko. Det er ikke nødvendigt at teste for arvelig trombofili, med mindre man mistænker mangel på antitrombin. Man kan overveje at teste for fosfolipid antistoffer, men disse kan være falsk forhøjet ved graviditet (EV).

- Gravide kvinder med en tidligere venøs trombose udløst af en større provokerende faktor, som eksempelvis operation eller større traume, anbefales ikke særskilt profylakse eller trombofiliudredning (2B).
- Hos en asymptomatisk gravid kvinde med en familiær disposition til VTE hos en førstegrads slægtning kan testning overvejes, hvis begivenheden var uprovokeret eller provokeret af graviditet, kønshormon-eksponering eller en mindre risikofaktor (2C). Resultatet vil være mere informativt, hvis denne slægtning har en kendt trombofili (2C).

d. Antitrombotisk behandling af gravide med trombofili

- Antitrombotisk behandling bør ikke ukritisk tilbydes gravide kvinder med arvelig trombofili og recidiverende spontan abort. Aspirin eller LMWH til behandling af recidiverende spontan abort hos kvinder *uden* anti-fosfolipid syndrom har ingen klinisk effekt (1C). Et større randomiseret kontrolleret forsøg pågår for tromboseprofylakse til gravide med trombofili (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00967382) og et andet er planlagt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01019655).
- Kombinationsbehandling med LMWH og acetylsalicylsyre er bedre end acetylsalicylsyre alene hos patienter med anti-fosfolipid syndrom, for at forebygge dødfødsler (1A).
- Udredning for arvelig trombofili bør ikke ukritisk tilbydes alle kvinder med præeklampsi, idet antitrombotisk behandling med aspirin nedsætter risikoen for præeklampsi med 17%, uafhængigt af forekomsten af arvelig trombofili (1A).
- Der er ikke indikation for trombofiliudredning af asymptomatiske kvinder før fertilitetsbehandling (IVF) eller af de kvinder, der udvikler ovariehyperstimulationssyndrom efter fertilitetsbehandling (1B).

e. Børn

- Test for arvelig trombofili er ikke indiceret hos børn med apopleksi (2C).
- Nyfødte og børn med fulminant purpura bør testes for mangel på protein C og S (1B).
- Test for arvelig trombofili hos børn bør kun undtagelsesvist foretages, før barnet er fyldt 15 (EV).

f. Arteriel trombose

- Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (1B).
- Udredning for anti-fosfolipid syndrom kan overvejes ved manglende forklaring på trombose hos en yngre (< 40) person uden oplagte risikofaktorer (2B).



Udredning for arvelig trombofili bør ikke ukritisk tilbydes alle kvinder med præeklampsi, idet anti-trombotisk behandling med aspirin nedsætter risikoen for præeklampsi med 17%, uafhængigt af forekomsten af arvelig trombofili (1A) ...

Referencer

- [1] Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2009 Jan;13(2):iii, ix-91.
- [2] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 Apr;149(2):209-20.
- [3] Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):123S-31S.
- [4] Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil JS, Ruffatti A. Antiphospholipid syndrome: critical analysis of the diagnostic path. *Lupus* 2010 Apr;19(4):428-31.
- [5] Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001 Jul;86(1):92-103.
- [6] Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006 Jul;21(7):722-7.
- [7] den HM, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007 Jan 1;109(1):139-44.
- [8] Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C - > T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007 Mar 12;167(5):497-501.
- [9] Munster AM, Sidellmann JJ, Gram J. Thrombophilia screening in the acute phase of deep venous thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(6):633-5.
- [10] Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001 Sep;47(9):1597-606.
- [11] Tripodi A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia. *Mol Diagn* 2005;9(4):181-6.
- [12] Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001 Sep 4;135(5):367-73.
- [13] Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest* 2009 Dec;136(6):1537-45.
- [14] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 May;129(4):553-60.
- [15] Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Buller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007 Sep;5(9):1979-81.
- [16] Cohn D, Vansenne F, de BC, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CDOO7069.
- [17] Middeldorp S, van H, V. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008 Nov;143(3):321-35.
- [18] Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008 Sep;6(9):1474-7.
- [19] Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006 Apr;10(11):1-110.
- [20] Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008 Dec 1;112(12):4432-6.
- [21] Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008 Jun;121(6):458-63.
- [22] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Apr 10;348(15):1425-34.
- [23] Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003 Oct 30;349(18):1713-21.
- [24] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006 Jan;119(1):50-3.
- [25] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 May 18;293(19):2352-61.
- [26] Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009 Jun 17;301(23):2472-85.
- [27] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- [28] Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the

... referencer fortsat

- risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997 Dec;78(6):1426-9.
- [29] Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. *Semin Hematol* 1997 Jul;34(3):256-64.
- [30] Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002 Mar;116(3):625-31.
- [31] Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996 Dec 15;125(12):955-60.
- [32] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 Oct;78(4):1183-8.
- [33] Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, Mercier B, Abgrall JF, Le GG, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2006 Dec;96(6):744-9.
- [34] Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009 May 21;113(21):5314-22.
- [35] Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990 Nov 29;323(22):1512-6.
- [36] Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997 Mar;77(3):444-51.
- [37] Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003 Apr 10;348(15):1435-41.
- [38] Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, Alter DA. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2008 Sep;8(9):1507-13.
- [39] Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1773-9.
- [40] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 Apr;149(2):209-20.
- [41] Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):512-28.
- [42] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
- [43] De S, V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999 Sep 9;341(11):801-6.
- [44] Marchetti M, Quagliani S, Barosi G. Cost-effectiveness of screening and extended anticoagulation for carriers of both factor V Leiden and prothrombin G20210A. *QJM* 2001 Jul;94(7):365-72.
- [45] Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul;177(1):162-9.
- [46] Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999 Dec;54(12):754-65.
- [47] Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov;179(5):1324-8.
- [48] Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):374-80.
- [49] Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2010 Nov;8(11):2443-9.
- [50] Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007 Jul;138(1):110-6.
- [51] Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008 Nov 6;359(19):2025-33.
- [52] Larsen TB, Johnsen SP, Gislum M, Moller CA, Larsen H, Sorensen HT. ABO blood groups and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. A population-based, nested case-control study. *J Thromb Haemost* 2005 Feb;3(2):300-4.
- [53] Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120(4):505-9.

- [54] Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 Jun;16(2):243-59.
- [55] Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010 Jan;115(1):5-13.
- [56] Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr., et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):517-24.
- [57] Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Jan;20(1):266-70.
- [58] Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol* 2008 Jan;140(2):236-40.
- [59] Kupfermanc MJ, Yair D, Bornstein NM, Lessing JB, Eldor A. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke* 2000 Apr;31(4):892-5.
- [60] Practice bulletin no. 113: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010 Jul;116(1):212-22.
- [61] Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 15;361(9361):901-8.
- [62] Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996 Oct 5;348(9032):913-6.
- [63] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010 Jun;7(6):e1000292.
- [64] Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G, Jr., Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010 Jan;115(1):14-20.
- [65] Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol* 2007 Jan;127(1):68-75.
- [66] Sottilotto G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res* 2006;117(6):681-4.
- [67] Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004 Feb;91(2):290-5.
- [68] Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859.
- [69] Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1206-16.
- [70] Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Feb 10;101(1):6-14.
- [71] Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:G506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999 Apr;81(4):532-7.
- [72] Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Girolami A. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001 Sep;86(3):929.
- [73] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000 Nov 16;343(20):1439-44.
- [74] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):71S-109S.
- [75] Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002 Feb;99(2):333-41.
- [76] Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Mar;200(3):281-5.
- [77] Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-44S.
- [78] Martinelli I, Mannucci PM, De S, V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998 Oct 1;92(7):2353-8.
- [79] Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, Francis CW. Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med* 1998 Feb 15;128(4):270-6.
- [80] Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, Andersson C, Frison L, Gustafsson D, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2002 Apr;87(4):580-5.

... referencer fortsat

- [81] Spiezia L, Simioni P. Upper extremity deep vein thrombosis. *Intern Emerg Med* 2010 Apr;5(2):103-9.
- [82] Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006 Apr 1;107(7):2766-73.
- [83] Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004 Mar;35(3):664-70.
- [84] Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multi-center cohort from the United States. *J Child Neurol* 2008 Jan;23(1):26-31.
- [85] Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 May;99(5):925-9.
- [86] Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparitin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res* 2010 Feb;125(2):137-41.
- [87] Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost* 2010 Feb;103(2):271-6.
- [88] Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia PM, Lanzetta P, et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226(1):4-28.
- [89] Martinelli I, De S, V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010 Jun;103(6):1136-44.
- [90] P'ng S, Carnley B, Baker R, Kontorinis N, Cheng W. Undiagnosed myeloproliferative disease in cases of intra-abdominal thrombosis: the utility of the JAK2 617F mutation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Apr;6(4):472-5.
- [91] Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol* 2008 Nov;143(3):307-20.
- [92] Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 Apr;99(4):675-82.
- [93] Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, Wagner B, Williams C, Alving BM, et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. Cooperative Study Group. *Blood* 1990 Jan 1;75(1):33-9.
- [94] Tengborn L, Bergqvist D. Surgery in patients with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Chir Scand* 1988 Mar;154(3):179-83.
- [95] Jackson MR, Olsen SB, Gomez ER, Alving BM. Use of antithrombin III concentrates to correct antithrombin III deficiency during vascular surgery. *J Vasc Surg* 1995 Dec;22(6):804-7.
- [96] Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 1985 Jan;65(1):15-20.
- [97] Vigano DS, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. *J Clin Invest* 1986 Feb;77(2):416-25.
- [98] Martinez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007 Jun;12(2):97-106.
- [99] Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994 Nov 26;344(8935):1453-7.
- [100] Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003 Oct 9;349(15):1443-50.
- [101] Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005 Feb;115 Suppl 1:44-6.
- [102] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995 Dec 16;346(8990):1593-6.
- [103] van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007 Feb 12;167(3):282-9.
- [104] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- [105] Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multi-center, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998 May;57(5):315-24.
- [106] Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1610.
- [107] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- [108] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous throm-

- boembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-28S.
- [109] Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):1451-5.
- [110] Guidelines for genetic testing of healthy children. *Paediatr Child Health* 2003 Jan;8(1):42-52.
- [111] Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. *Am J Hum Genet* 1995 Nov;57(5):1233-41.



Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase arbejder for at øge kendskabet til trombose- og hæmostasesygdomme. DSTH har sin styrke i tværfagligheden og har mange aktive medlemmer fra hele landet. Læs mere på: www.dsth.dk